

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2002年11月7日 (07.11.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/088089 A1

(51)国際特許分類7:  
C07D 221/20,  
403/12, 413/12, 491/107, 491/30, A61K 31/438, 31/444,  
31/455, 31/497, A61P 3/04, 9/02, 13/02, 25/00, 25/04,  
25/18, 25/24, 25/28, 25/30, 29/00

(21)国際出願番号:  
PCT/JP02/03878

(22)国際出願日:  
2002年4月18日 (18.04.2002)

(25)国際出願の言語:  
日本語

(26)国際公開の言語:  
日本語

(30)優先権データ:  
特願2001-121543 2001年4月19日 (19.04.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および  
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 相良 武 (SAGARA,Takeshi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 伊藤 智 (ITOH,Satoru) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 中嶋 弘 (NAKASHIMA,Hiroshi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 後藤 康裕 (GOTO,Yasuhiko) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 清水 敏司 (SHIMIZU,Atsushi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 岩沢 善一 (IWASAWA,Yoshikazu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 岡本 収 (OKAMOTO,Osamu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

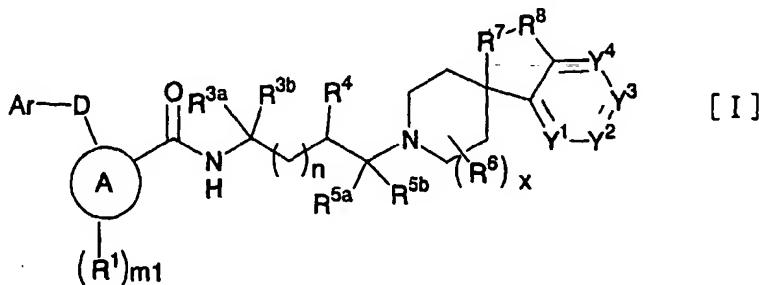
(74)共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.); 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,

[統葉有]

(54)Title: SPIROPIPERIDINE DERIVATIVES, NOCICEPTIN RECEPTOR ANTAGONISTS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT AND MEDICINAL COMPOSITIONS

(54)発明の名称: スピロピペリジン誘導体、それを有効成分とするノセプチニン受容体拮抗薬及び医薬組成物



(57)Abstract: Spiropiperidine derivatives typified by compounds represented by the general formula [I]: [I] wherein the ring A, D, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Ar, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, m1, n and x are each as defined in the description. These compounds have an antagonistic effect on the binding of nociceptin to a nociceptin receptor ORL1 at an extremely low concentration, which makes them useful as analgesics for cancer pain and diseases associated with pain, antagonists to narcotic analgesic-tolerance, antagonists to narcotic analgesic-addiction or withdrawal syndrome, analgesic potentiators, antiobestics, brain function improving agents, remedies for Alzheimer's disease, remedies for dementia, remedies for schizophrenia, remedies for degenerative neurodegenerative diseases, antidepressants, remedies for diabetes insipidus, remedies for polyuria and remedies for hypotension.

[統葉有]

WO 02/088089 A1



TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

添付公開書類:  
- 國際調査報告書

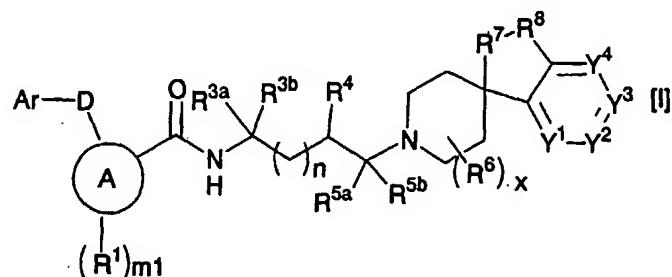
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイド」を参照。

---

(57) 要約:

一般式 [ I ]



[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、A  
r、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、明細書に記載のものと同義であ  
る。] で表される化合物を代表とするスピロビペリジン誘導体に関する。この化  
合物は、ノシセプチン受容体ORL 1へのノシセプチンの結合をきわめて低濃度  
で拮抗する作用を有し、癌性疼痛、痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、麻痺性鎮痛  
薬耐性克服薬、麻痺性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作  
用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神  
分裂症治療薬、退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治  
療薬又は低血圧治療薬等として有用である。

## 明 細 書

スピロピペリジン誘導体、それを有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬及び医薬組成物

5

### 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において有用なスピロピペリジン誘導体に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体ORL1 (Opioid receptor 1 like-1受容体)へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

### 背 景 技 術

ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) は、オピオイドペプチドと類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用及び全身血圧降下作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー (Nature)、377巻、532頁 (1995年) ; ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス (Society for Neuroscience)、22巻、455頁 (1996年) ; ニューロレポート (NeuroReport)、8巻、423頁 (1997年) ; ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Eur. J. N.

euroscience)、9巻、194頁(1997年);ニューロサイエンス(Neuroscience)、75巻、1頁及び333頁(1996年);ライフ・サイエンス(Life Sciences)、60巻、PL15頁及びPL141頁(1997年);プロシードィング・フォー・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings for National academy of sciences)、94巻、14858頁(1997年)参照]。

又、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること、又は記憶・学習能力が向上することが知られている[ニューロサイエンス・レターズ(Neuroscience Letters)、237巻、136頁(1997年);ネイチャー(Nature)、394巻、577頁(1998年)参照]。

更に、ノシセプチン自身がモルヒネ退薬時に見られるような禁断症状様の作用を引き起こすこと、非ペプチド性のノシセプチン受容体アンタゴニストが、モルヒネ耐性、依存性、退薬症候群様の症状を改善することが示されている[サイコファーマコロジー(Psychopharmacology)、151巻、344-350頁(2000年)、ジャーナル オブ ニューロサイエンス(Journal of Neuroscience)、20巻、7640頁(2000年)参照]。

一方、ノシセプチン前駆蛋白質の欠損マウスにおいては、不安様作用およびストレスに対する反応の変化が示されている「プロシードィング・フォー・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings for National academy of sciences)、96巻、10444頁(1999年)参照]。

したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬、耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬症候群の克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

ノシセプチン受容体ORL 1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質としては、例えば国際公開公報WO 99/36421号、WO 99/59997号、WO 00/14067号、WO 00/27815号、WO 00/31061号、ヨーロッパ特許庁公開公報EP 963987 A2号、EP 970957 A1号、日本特許公開公報2000-53572号等に記載されている。これらはいずれもスピロピペリジン環を有する化合物ではない。

一方、WO 99/29696号には、特定のスピロピペリジン環を包含する化合物がOFQ（ノシセプチンと同一物）受容体のアンタゴニストとなる旨の開示がある。しかしながら、WO 99/29696号に記載の化合物は、本発明の化合物の特徴である、1)スピロピペリジン環と置換基Bとが、炭素鎖長が少なくとも3のアルキレン鎖で結合されていること、2)置換基B（-CONH-又は-NHCO-）が必須であること、3)置換基Bが、環式基を構成する炭素原子に結合していること、4)更に、前記環式基にスペーサーを介して又は介することなくアリール基等が結合していること、等の点で本発明の化合物と異なっている。更に、WO 99/29696号に記載の化合物は、ノシセプチン受容体への結合能が十分でないためノシセプチン受容体阻害活性の点で満足のいくものではなかった。

又、本発明の化合物と類似の構造を有する化合物としては、例えば特表平10-510247号、WO 98/51311号等にスピロ環を含む幅広い構造群の記載がある。しかしながらこれらの公報はいずれも具体的なスピロピペリジン環化合物は開示しておらず、又、これらの公報に記載の化合物は、本願発明の化合物の置換基Bに相当する部分が環式基（本願においてはA環に相当する）上の窒素原子に結合しており、置換基Bが環式基（A環）上の炭素原子に結合することを特徴とする本化合物とは構造を異にするものである。更に、これらは $\alpha$ -アドレナリンレセプター拮抗作用を有するものであり、本発明に係るノシセプチン受容体拮抗作用とは関連のないものである。

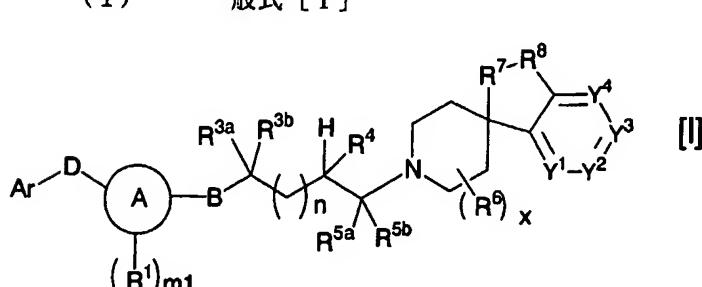
## 発明の開示

本発明は、ノシセプチン受容体ORL 1へのノシセプチンの結合をきわめて低

濃度で拮抗する作用を有する新規なスピロピペリジン誘導体を提供するとともに、これを適用した鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病  
5 治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬を提供することを目的とする。

本発明者らは、ノシセプチン受容体ORL 1へのノシセプチンの結合を阻害する化合物につき鋭意検討を行い、従来のノシセプチン受容体の拮抗薬とは構造が  
10 異なる、1) ピペリジン環の4位に5員のスピロ環が縮合し、更に該5員にベンゼン環が縮合した構造、即ち、スピロピペリジン環を有し、2) 該ピペリジン環の窒素原子と置換基B（-CONH-又は-NHCO-）とが、炭素鎖長が3又は4のアルキレン鎖で結合され、3) 置換基Bは、環式基（A環）の環を構成する炭素原子に結合し、4) 更に、A環上の置換基Bが結合する炭素原子に隣接する原子上に、スペーサーDを介して又は介することなくArが結合していること、を特徴とする特定の化合物が、文献未記載の新規物質であって、又、ノシセプチン受容体ORL 1へのノシセプチンの結合をきわめて低濃度で拮抗することを見いだすとともに、これらの化合物がノシセプチン受容体に関連する疾患の治療薬として有効であることを見いだし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに  
15 至った。  
20 即ち、本発明は、

(1) 一般式 [I]



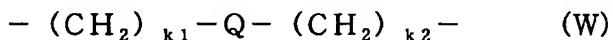
[式中、



(以下「A環」という。)は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種若しくは2種以上の複素原子を含有してもよい、3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表す。

5 置換基Bは、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、 $-CONH-$ 又は $-NHCO-$ を表す。

置換基Dは、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m_2}-$ を表す。 $m_2$ は、1又は2の整数を表す。 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ は、  
10 各々同一又は異なって、水素原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表し、そしてAr上に置換基がある場合には $R^{2a}$ 又  
は $R^{2b}$ のいずれか一方とAr上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)  
15



[式中、Qは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を表す。 $k_1$ 及び $k_2$ は、  
15 同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、 $k_1$ 及び $k_2$ が同時に0  
となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。

$R^1$ は、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、各々同一又は異  
なって、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルア  
ミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキ  
20 ルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキ  
ルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基又はグループαから  
らなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、2  
つの $R^1$ がいっしょになってオキソ基を形成する。

$m_1$ は、0又は1～4の整数である。

25 nは、0又は1を表す。

$R^{3a}$ 及び $R^{3b}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数  
1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

$R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～3のアルキル基又

は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

そして $R^{3b}$ と $R^{5a}$ とがいっしょになって $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $5 CH_2CH_2CH_2-$ を形成してもよい。

$R^6$ は、各々同一又は異なって、ハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基を表す。xは、0又は1～8の整数を表す。

$R^7$ は、 $-O-$ 若しくは $-CH_2-$ を表すか、又は $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する。

10  $R^8$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 若しくは $-C(O)-$ を表すか、又は $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する。但し、 $R^7$ と $R^8$ とが同時に $-O-$ となることはない。

Arは、置換基を有していてもよい単環性若しくは双環性のアリール基又はヘテロアリール基を表し、該置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びグループαからなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基からなる群から選択される1種若しくは2種以上であり、そして該置換基は、 $R^{2a}$ 又は $R^{2b}$ といっしょになって、一般式(W)

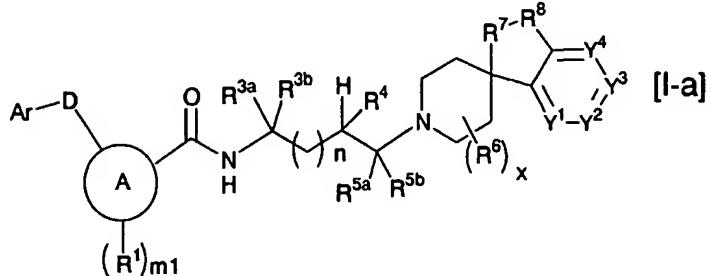
20  $- (CH_2)_{k_1} - Q - (CH_2)_{k_2} - \quad (W)$

[式中、Qは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を表す。 $k_1$ 及び $k_2$ は、同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、 $k_1$ 及び $k_2$ が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。

Y<sup>1</sup>は、 $-CR^{9a}-$ 又は $-N-$ を表し、Y<sup>2</sup>は、 $-CR^{9b}-$ 又は $-N-$ を表し、Y<sup>3</sup>は、 $-CR^{9c}-$ 又は $-N-$ を表し、そしてY<sup>4</sup>は、 $-CR^{9d}-$ 又は $-N-$ を表す。 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 及び $R^{9d}$ は、各々同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表す。但し、Y<sup>1</sup>～Y<sup>4</sup>のうち同時に2つ以上が $-N-$ となることはない。]で表されるスピロビペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩、

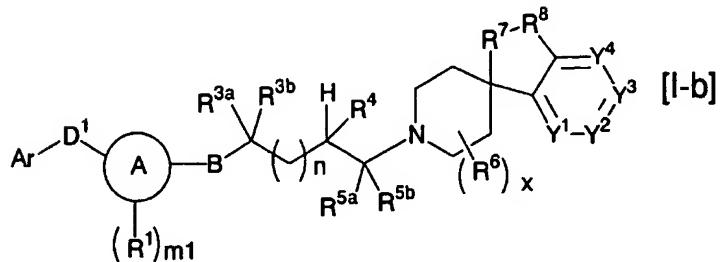
グループ $\alpha$ ：水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルキルカルボニル基。

(2) スピロピペリジン誘導体が、一般式 [I-a]



5 [式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、前記に同じである。] で表されるものである（1）に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(3) スピロピペリジン誘導体が、一般式 [I-b]



10 [式中、D<sup>1</sup>は、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、-O-、-S-、-C(O)-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-を表す。A環、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、m2、n及びxは、前記に同じである。] で表されるものである（1）に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(4) 置換基Dが、基-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-

[式中、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及びm2は、前記に同じである。] である（1）に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

20 (5) Arが、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいピロール基、置換基を有していてもよいオキサゾール基及び置換基を有していてもよいイミダゾール基からなる群から選択される基である（1）に記

載の化合物又はその薬学上許容される塩、

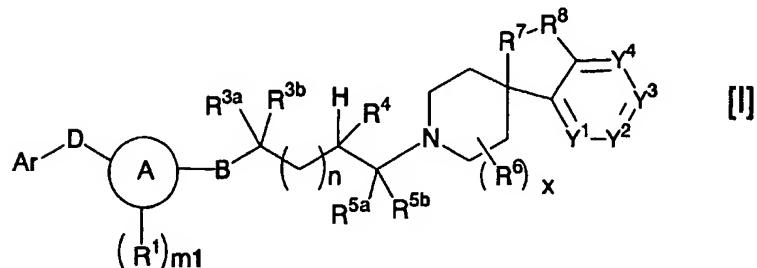
(6)  $R^7$  が、 $-O-$ であり、且つ  $R^8$  が、 $-CH_2-$ である (1) に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(7)  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  及び  $Y^4$  が、いずれも  $-CH-$ である (1) に記

5 載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(8) 一般式 [I] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有する医薬組成物、

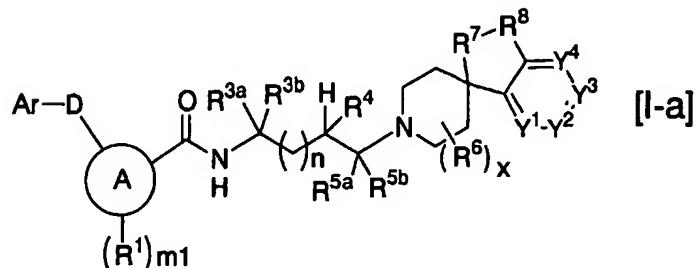
(9) 一般式 [I]



10 [式中、A環、B、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、  
Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m1$ 、 $n$  及び  $x$  は、前記に同じである。] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬、

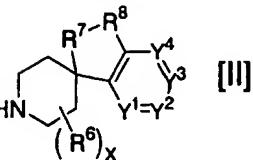
15 (10) 一般式 [I] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とする、鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬、

20 (11) 一般式 [I-a]



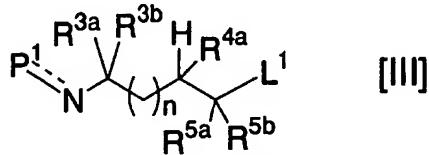
[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、A  
r、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、前記に同じである。]で表され  
る化合物の製造方法であって、

## (1 a) 一般式 [III]

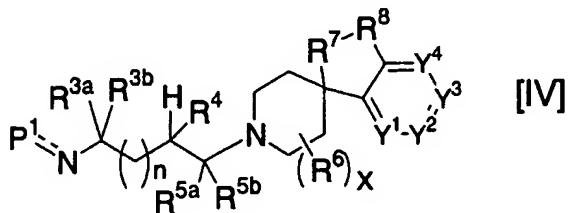


5

[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びxは、前記に同じであ  
る。]で表される化合物と、一般式 [III]



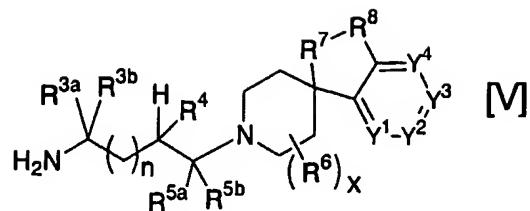
[式中、P<sup>1</sup>は、保護基を表す。L<sup>1</sup>は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキ  
10 シ基及びp-トルエンスルホニルオキシ基からなる群から選択される脱離基を表  
すか、又はL<sup>1</sup>とR<sup>4a</sup>とがいっしょになって、エーテル結合（-O-）を形成す  
る。R<sup>4a</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基若しくは炭  
素数1～3のハロゲン化アルキル基を表すか、又はR<sup>4a</sup>とL<sup>1</sup>とがいっしょに  
する。R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>は、前記  
15 に同じである。]で表される化合物を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で縮合  
して一般式 [IV]



[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y  
4、P<sup>1</sup>、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

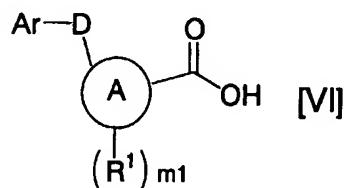
20 (1 b) 一般式 [IV] で表される化合物の保護基P<sup>1</sup>を除去し、一般式 [V]

10



[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

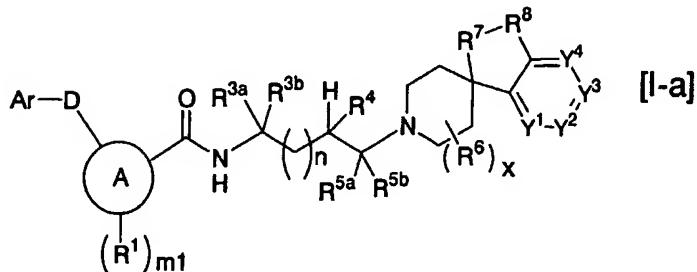
(1 c) 一般式 [V] で表される化合物と、一般式 [VI]



5

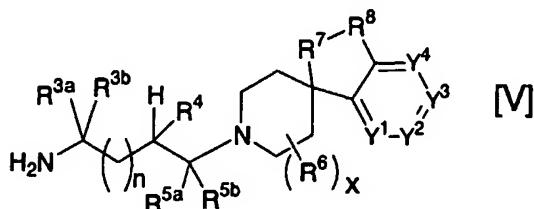
[式中、A環、Ar、D、 $R^1$ 及びm1は、前記に同じである。]で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法、

(1 2) 一般式 [I-a]

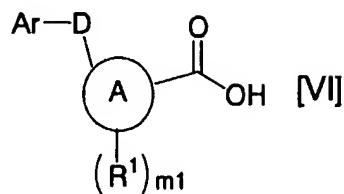


10 [式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、m1、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物の製造方法であって、

一般式 [V]

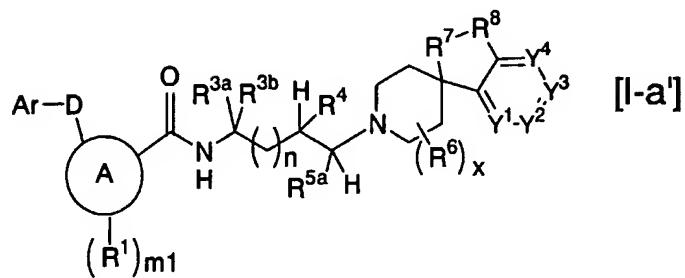


15 [式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物と一般式 [VI]



[式中、A環、Ar、D、R<sup>1</sup>及びm1は、前記に同じである。]で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法、

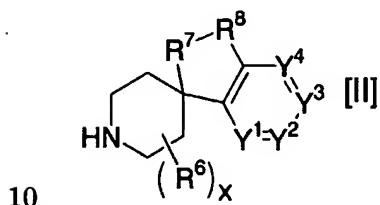
(13) 一般式 [I-a']



5

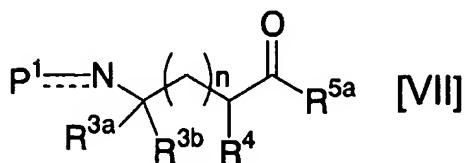
[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物の製造方法であって、

(2a) 一般式 [III]



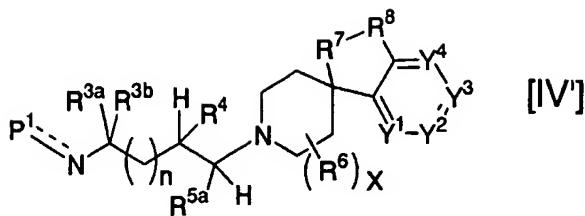
10

[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びxは、前記に同じである。]で表される化合物と一般式 [VII]



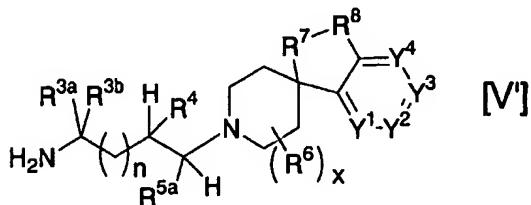
[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>及び、nは、前記に同じである。P<sup>1</sup>は、保護基を表す。]で表される化合物を還元剤の存在下で縮合して一般式 [IV']

15



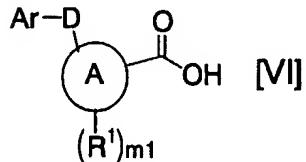
[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $P^1$ 、  
n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

(2 b) 一般式 [IV'] で表される化合物の保護基  $P^1$  を除去し、一般式  
5 [V']



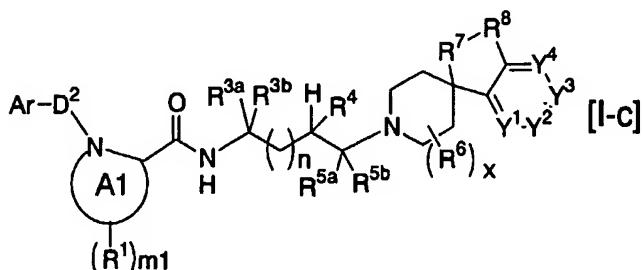
[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、x  
及びnは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

(2 c) 一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [VI]

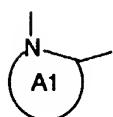


10 [式中、A環、D、Ar、 $R^1$ 及びm1は、前記に同じである。]で表される化  
合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法、

(14) 一般式 [I-c]

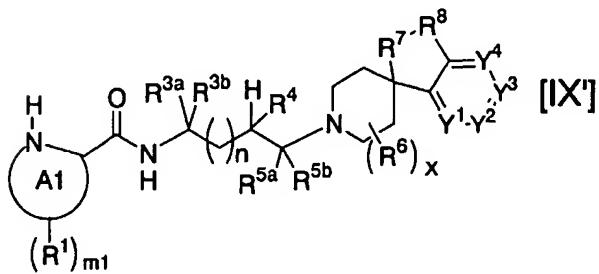


15 [式中、 $D^2$ は、 $-CO-$ 又は $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m_3}-CH(R^{2c})-$   
を表す。 $R^{2c}$ は、 $R^{2a}$ と同義である。 $m_3$ は、0又は1を表す。A1環



は、窒素原子を少なくとも1つ含有している3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表し、 $-CONH-$ は、A1環上において置換基D<sup>2</sup>が結合している窒素原子に隣接した炭素原子上に結合している。 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、  
5  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、m1、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物の製造方法であって、

一般式 [IX']



[式中、A1環

10

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、m1、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物と、一般式 [X]

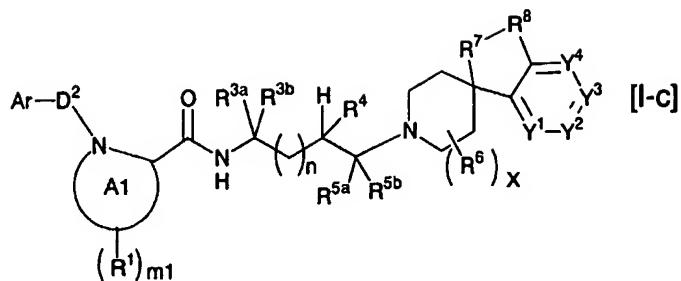
Ar-Z [X]

[式中、Zは、 $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m3}-CO-R^{2c}$ 、又は $-COOH$ 若  
15 しくはその反応性誘導体を表す。 $R^{2c}$ は、 $R^{2a}$ と同義である。 $m3$ は、0又は1を表す。Arは、前記に同じである。]で表される化合物とを縮合する工程を包含する方法、に関する。

更に本発明は、

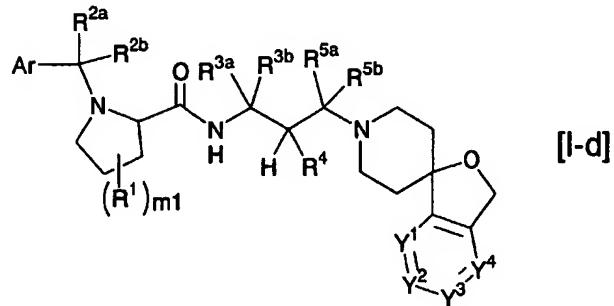
(15) 一般式 [I-c]

14



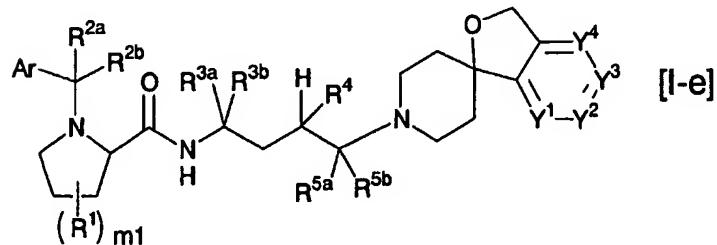
[式中、A1環、D<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

5 (16) 一般式 [I-d]



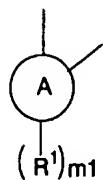
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Ar及びm1は、前記に同じである。]で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

10 (17) 一般式 [I-e]

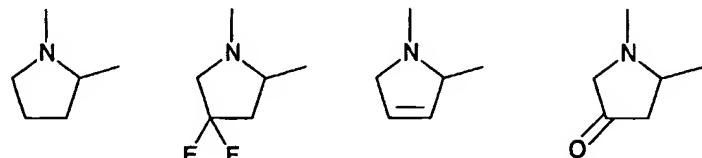


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Ar及びm1は、前記に同じである。]で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

15 (18) 置換基R<sup>1</sup>を含むA環部分、即ち、下式



で表される部分が、下記の群から選択されるものである（1）から（7）に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

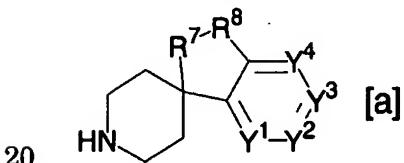


5 (19) 鎮痛、麻痺性鎮痛薬耐性克服、麻痺性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服、鎮痛作用増強、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病予防、アルツハイマー病治療、痴呆症予防、抗痴呆、精神分裂症治療、パーキンソン病治療、舞踏病治療、抗うつ、尿崩症治療、多尿症治療又は低血圧治療に適する医薬組成物の調製のための（1）から（7）に記載の化合物又はその塩の使用、

10 (20) （1）から（7）に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を患者に投与することを特徴とする、鎮痛、麻痺性鎮痛薬耐性克服、麻痺性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服、鎮痛作用増強、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病治療、痴呆症治療、精神分裂症治療、パーキンソン病治療、舞踏病治療、抗うつ、尿崩症治療、多尿症治療又は低血圧治療の方法、に関する。

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

本発明においてスピロピペリジンとは、ピペリジン環の4位の炭素原子に5員環基構造がスピロ結合してスピロ環をなし、更に、該スピロ環が芳香族環と縮合している、式 [a] で表される基をいう。



20 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が例示される。

「低級アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐鎖状のアルキル基が例示され、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「炭素数1～3のハロゲン化アルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等の炭素数1～3のアルキル基における任意の水素原子が1又は2以上のハロゲン原子で置換されている基を表し、例えばモノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、モノフルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、モノクロロエチル基、ジクロロエチル基、モノフルオロプロピル基、ジフルオロプロピル基、モノクロロプロピル基、ジクロロプロピル基等が挙げられる。

「オキソ基」とは、2つの置換基がそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成する基を意味する。

「フッ素原子で置換されていてよい低級アルキルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的には低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原子で置換されている低級アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピ

ルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、  
tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がジ置換した基が例示され、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチル  
5 メチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、スルホニル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニル基、メチルスルホニル基、  
10 プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、  
sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホキシド基」としては、スルホキシド（-SO-）基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホキシド基、  
エチルスルホキシド基、プロピルスルホキシド基、イソプロピルスルホキシド基、  
15 ブチルスルホキシド基、sec-ブチルスルホキシド基、tert-ブチルスルホキシド基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルスルホニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、  
20 ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニル基」としては、カルボニル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルカルボニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはアセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキルカルボニル基が置換した基が例示され、具体的にはアセトキシ基、プロピオニル

オキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「グループ $\alpha$ 」からなる群から選択される置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルキルカルボニル基からなる群から選択される置換基をいう。

「グループ $\alpha$ 」からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」としては、低級アルキル基にグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基が置換した基、及び置換基を有していない低級アルキル基が例示され、又、該低級アルキル基はグループ $\alpha$ からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基で置換されていてもよい。

一般式〔I〕で表されるスピロピペリジン誘導体の「薬学上許容される塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基を有する場合の当該アミノ基における酸付加塩又はピペリジン環を含む塩基性複素環における酸付加塩の塩類が例示される。

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、スマート酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が例示される。

以下、本発明の化合物を更に具体的に開示するため、一般式〔I〕において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて詳細に説明する。

一般式〔I〕においてA環としては、3～6員環の単環性の芳香族環又は脂肪族環が例示され、環を構成する原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種若しくは2種以上の複素原子を含有してもよく、好ましくは窒素原子及び／又は酸素原子を含有し、より好ましくは窒素原子を含有する。

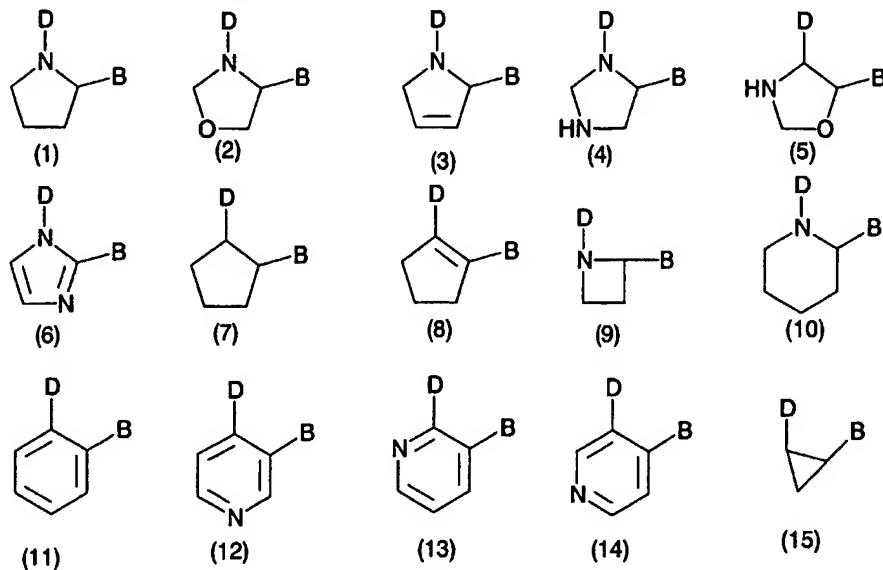
具体的な芳香族環としては、ベンゼン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾリン環、ピラゾリン環、チアゾリン環、イソチアゾリン環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン環、トリアゾリン環、テトラゾリン環、オキサジア

ゾリン環、チアジアゾリン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジニン環、インドリン環等が例示され、又、脂肪族環としてはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロ pentan 環、シクロヘキサン環、シクロ penten 環、シクロヘキセン環、デヒドロピロリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピロリ

5 ドン環、オキサゾリドン環、イミダゾリドン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、イミダゾリン環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン環等が例示される。

好みしい3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環としては、下記の構造のものが推奨される（下記の構造において、B及びDは、置換基の結合を示す。又、

10 R<sup>1</sup>は省略している）。



上記A環のなかでも、

1) 5員、  
 15 2) 複素原子として窒素原子を含有する環、  
 3) 複素原子として窒素原子を含有し、置換基Dが該窒素原子に結合している環（即ち、以下で述べるA 1環に該当する）、  
 4) 5員であって複素原子として窒素原子を含有し、置換基Dが該窒素原子に結合している環、が推奨され、特に、構造(1)が推奨される。  
 20 一般式[I]におけるR<sup>1</sup>は、A環の環を構成する任意の炭素原子上に結合し

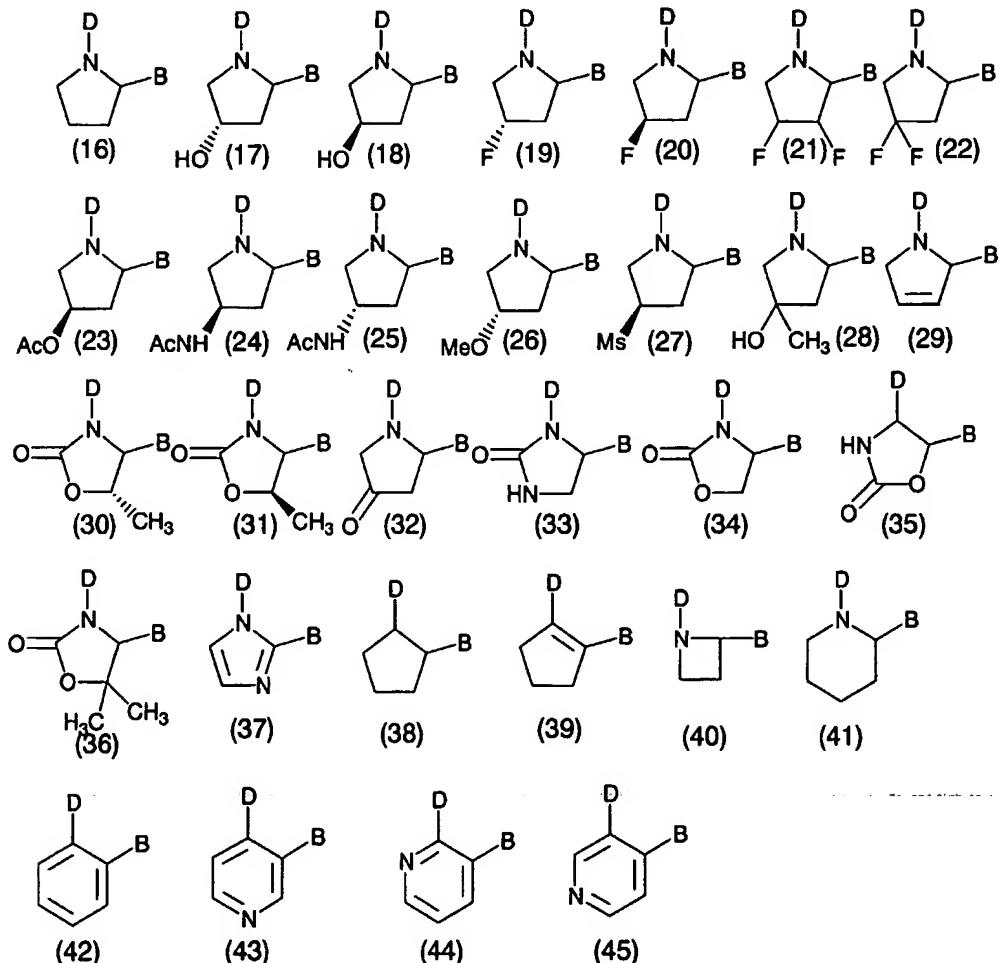
ており、具体的には、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキルスルホニルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基等が例示され、そして2つのR<sup>1</sup>がいっしょになってオキソ基、が例示される。m1は、0又は1～4の整数を表す。m1=0のとき、A環にはR<sup>1</sup>の代わりに水素原子が結合していることを表す。

好みしいR<sup>1</sup>としては、水酸基の他に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基等のモノ低級アルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基；メチルスルホキシド基、エチルスルホキシド基等の低級アルキルスルホキシド基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等の低級アルキルスルホニルアミノ基；メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、モノフルオロメチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基等のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基；アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基等の低級アルキルカルボニルオキシ基；アセトアミド基、エチルカルボニルアミノ基等の低級アルキルカルボニルアミノ基；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基等の低級アルキル基；クロロメチル基、クロロエチル基、フルオロメチル基、フルオロエチル基等のハロゲン原子を有している低級アルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等の水酸基を有している低級アルキル基；メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基等のモノ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、ジイソプロピルアミノメチル基等のジ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；メチルカルボニルメチル基、エチルカルボニルメチル基等の低級アルキルカルボニル基を有している低級アルキル基等が例示

される。

なかでも置換基を有していない（即ち、 $m = 0$ ）か、水酸基；フッ素原子；メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基等の炭素数1～3のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～3のアルキルオキシ基；2つのR<sub>5</sub><sup>1</sup>がいっしょになってオキソ基（窒素原子を含有する環式基の場合は、オキソ基が窒素原子のベータ位に位置するもの）等が推奨される。

A環とR<sub>1</sub>との組み合わせとして、好ましくは下記のものが例示される。



[Msは、メタンスルホニル基の略であり、以下「メシリル基」ということがある。]

上記組み合わせのなかでもより好ましくは、構造(16)～(22)、構造(26)、構造(29)、構造(32)、構造(40)及び構造(41)等が推奨され、特に好ましくは構造(16)、構造(22)、構造(29)及び構造

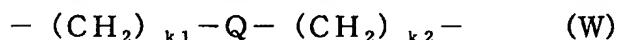
(32) が推奨される。

置換基Bは、-CONH-又は-NHCO-を表し、特に-CONH-（A環側にアミド基の炭素原子が結合している）が推奨される。置換基Bは、A環の環を構成する任意の炭素原子に結合している。又、置換基BのA環における立体配置は特に限定されず、(R)配置、(S)配置、又はそれらの混合物のいずれでも差しつかえない。

置換基Dは、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子（例えば、炭素原子又は窒素原子、好ましくは窒素原子）に結合しており、単結合、-O-、-S-、-C(O)-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-を表す。m2は、1又は2の整数を表す。

本発明においては、置換基Bと置換基DをA環上で互いに隣接した原子上に配置させることにより、ノシセプチン受容体への拮抗作用を増大させることができる。

一方、R<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>は、各々同一又は異なって、水素原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表し、そしてAr上に置換基がある場合、R<sup>2a</sup>若しくはR<sup>2b</sup>のいずれか一方とAr上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)



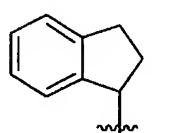
[式中、Qは、単結合、-O-、-S-又は-NH-を表す。k1、k2は同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、k1及びk2が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。この場合一般式(W)で表される置換基は、Ar基において置換基Dが結合している原子に隣接する原子上に結合していることが好ましい。

具体的なR<sup>2a</sup>又はR<sup>2b</sup>としては、

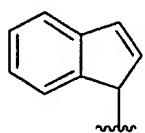
- 25 · R<sup>2a</sup>=H、R<sup>2b</sup>=H、m2=1、
- R<sup>2a</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>2b</sup>=H（或いはR<sup>2b</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>2a</sup>=H）、m2=1、
- R<sup>2a</sup>=CH<sub>2</sub>F、R<sup>2b</sup>=H（或いはR<sup>2b</sup>=CH<sub>2</sub>F、R<sup>2a</sup>=H）、m2=1、
- R<sup>2a</sup>=CF<sub>3</sub>、R<sup>2b</sup>=H（或いはR<sup>2b</sup>=CF<sub>3</sub>、R<sup>2a</sup>=H）、m2=1、
- R<sup>2a</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>2b</sup>=CH<sub>3</sub>（或いはR<sup>2b</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>2a</sup>=CH<sub>3</sub>）、m2=1、

- ・  $R^{2a} = C_2H_5$ 、 $R^{2b} = H$ （或いは $R^{2b} = C_2H_5$ 、 $R^{2a} = H$ ）、 $m_2 = 1$ 、
- ・  $R^{2a} = CH_3$ 、 $R^{2b} = C_2H_5$ （或いは $R^{2b} = CH_3$ 、 $R^{2a} = C_2H_5$ ）、 $m_2 = 1$ 、等が例示され、

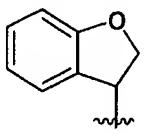
更に、「 $R^{2a}$ 若しくは $R^{2b}$ のいずれか一方とA環基上の置換基とがいっしょになって、一般式（W）で表される置換基を形成する」基としては、基（ $A_r - D -$ ）として下記のものが例示される。



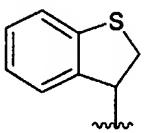
(46)



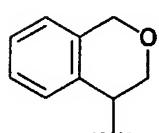
(47)



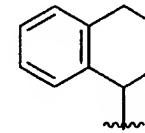
(48)



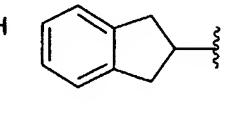
(49)



(50)



(51)



(52)

置換基Dとして好ましくは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-C(R^{2a})$   
10  $(R^{2b})-$ が例示され（このグループを置換基D<sup>1</sup>という）、より好ましくは $-C(O)-$ 又は $-C(R^{2a})$ 、 $(R^{2b})-$ が推奨され（このグループを置換基D<sup>2</sup>という）、そして $R^{2a}$ 及び／又は $R^{2b}$ として好ましくは、水素原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基が例示される。

置換基Dとしてもっとも好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2F)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_3)-$ 等が推奨される。

置換基DがA環の環を構成する炭素原子上に結合している場合、置換基Dの立体配置は特に限定されず、（R）配置、（S）配置、又はそれらの混合物いずれでも差しつかえない。

一般式〔I〕で表される化合物において、ピペリジンの窒素原子と置換基Bとは、炭素鎖長が3（n=0の場合）又は4（n=1の場合）のアルキレン基で結合されている。このアルキレン基もノシセプチン受容体拮抗作用の点で重要な基である。

$R^{3a}$ 及び $R^{3b}$ としては、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素

数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基が例示される。又、 $R^{3b}$ は、 $R^{5a}$ といっしょになって $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2-$ を形成してもよい。尚、 $R^{3b}$ が $R^{3a}$ に入れ替わっても差し支えない。

5 なかでも $R^{3a}$ 及び／又は $R^{3b}$ として水素原子又は炭素数1～3のアルキル基が推奨され、より好ましくは、

- ・ $R^{3a}=H$ 、 $R^{3b}=H$ 、
- ・ $R^{3a}=CH_3$ 、 $R^{3b}=H$ （又は、 $R^{3a}=H$ 、 $R^{3b}=CH_3$ ）
- ・ $R^{3a}=CH_3$ 、 $R^{3b}=CH_3$ 等が推奨される。

10  $R^4$ としては、水素原子、ハロゲン、水酸基、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基が例示され、好ましくは水素原子又はフッ素原子が推奨される。

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ としては、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基が例示される。

15 又、 $R^{3b}$ と $R^{5a}$ とがいっしょになって $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2-$ を形成してもよい。又、 $R^{5a}$ が $R^{5b}$ に入れ替わっても差し支えない。

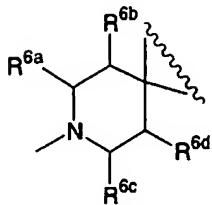
好ましい $R^{5a}$ 及び／又は $R^{5b}$ としては、水素原子又は炭素数1～3のアルキル基が例示され、より好ましくは、

20

- ・ $R^{5a}=H$ 、 $R^{5b}=H$ 、
- ・ $R^{5a}=H$ 、 $R^{5b}=CH_3$ （又は $R^{5a}=CH_3$ 、 $R^{5b}=H$ ）、
- ・ $R^{5a}=CH_3$ 、 $R^{5b}=CH_3$ 、等が推奨される。

一般式〔I〕において $R^6$ は、ピペリジン環の環を構成する任意の炭素原子に結合しており、ハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基を表す。 $x$ は、0又は1～8の整数を表す。 $x$ が0のとき、 $R^6$ の代わりに水素原子が結合していることを表す。 $R^6$ として好ましくは、フッ素原子であるか、又は $x=0$ が例示される。

$R^6$ がフッ素原子の場合、下記の式



において、 $R^{6b}$ 及び／又は $R^{6d}$ がフッ素原子のものが特に推奨される。

一般式 [I] において $R^7$ としては、 $-O-$ 又は $-CH_2-$ を表すか、若しくは $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する。

5 一方、 $R^8$ としては、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ を表すか、又は $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する。但し、 $R^7$ と $R^8$ とが同時に $-O-$ となることはない。

具体的な $R^7$ 及び $R^8$ の組み合わせとして、

- $R^7=O$ 、 $R^8=CH_2$ ,
- 10 •  $R^7=O$ 、 $R^8=CO$ ,
- $R^7=CH_2$ 、 $R^8=CH_2$ ,
- $R^7=CH_2$ 、 $R^8=O$ ,
- $R^7=CH_2$ 、 $R^8=CO$ ,
- $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する、等が例示され、

15 特に、 $R^7=O$ 、 $R^8=CH_2$ が推奨される。

一般式 [I] において $Y^1$ は、 $-CR^{9a}-$ 又は $-N-$ を表し、 $Y^2$ は、 $-CR^9$   
**b**-又は $-N-$ を表し、 $Y^3$ は、 $-CR^{9c}-$ 又は $-N-$ を表し、そして $Y^4$ は $-CR^{9d}-$ 又は $-N-$ を表す。但し、 $Y^1$ ～ $Y^4$ のうち同時に2つ以上が $-N-$ となることはない。以下、「 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 及び $R^{9d}$ をまとめて $R^9$ ということ

20 がある。

具体的な $R^9$ としては、水素原子以外にフッ素原子、塩素原子等のハロゲン、メチル基、エチル基、プロピル基等の低級アルキル基が例示され、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基等が推奨される。

具体的な組み合わせとしては、

25 •  $Y^1=Y^2=Y^3=Y^4=CR^9$ ,

•  $Y^1=N$ 、 $Y^2=Y^3=Y^4=CR^9$ ,

- $Y^2=N$ 、 $Y^1=Y^3=Y^4=CR^9$ 、
- $Y^3=N$ 、 $Y^1=Y^2=Y^4=CR^9$ 、
- $Y^4=N$ 、 $Y^1=Y^2=Y^3=CR^9$ 等が例示され、なかでも
- $Y^1=Y^2=Y^3=Y^4=CH$ 、

5    •  $Y^1=N$ 、 $Y^2=Y^3=Y^4=CH$ 、

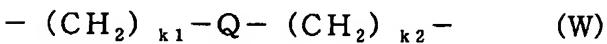
- $Y^2=N$ 、 $Y^1=Y^3=Y^4=CH$ 、
- $Y^3=N$ 、 $Y^1=Y^2=Y^4=CH$ 、
- $Y^1=Y^2=Y^4=CH$ 、 $Y^3=CF$ 、
- $Y^1=Y^3=Y^4=CH$ 、 $Y^2=CF$ 、

10   •  $Y^1=Y^2=Y^4=CH$ 、 $Y^3=C(CH_3)$ 、

- $Y^1=Y^3=Y^4=CH$ 、 $Y^2=C(CH_3)$ 、
- $Y^2=Y^3=Y^4=CH$ 、 $Y^1=C(CH_3)$  等が好ましく、特に  $Y^1=Y^2=Y^3=Y^4=CH$  が推奨される。

一般式 [I]においてArとしては、置換基を有していてよい单環性又は双環性のアリール基又はヘテロアリール基であり、該置換基としては、ハロゲン原子；シアノ基；フッ素原子で置換されていてよい低級アルキルオキシ基；アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルキルスルホニル基；水酸基、ハロゲン、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基からなる群

20   から選択される置換基を有していてよい低級アルキル基；置換基が  $R^{2a}$  又は  $R^{2b}$  といっしょになって一般式 (W)



[式中、Qは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を表す。 $k_1$ 、 $k_2$ は同一又は異なって、0又は1~2の整数を表す。但し、 $k_1$ 及び $k_2$ が同時に0となることはない。] で表される置換基、からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基が例示される。

具体的なArとしては、フェニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾイル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、

オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナ

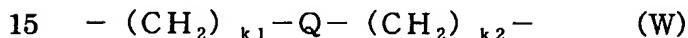
5 フチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基等が例示される。

なかでもフェニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラジニル基等が好ましく、特にフェニル基、イミダゾリル基、ピロリル基、オキサゾリル基等が推奨される。

10 又、Arが有していてもよい具体的な置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基；アミノ基；シアノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基等のモノ低級アルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(n-ブチル)アミノ基、ジイソブチルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基；アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基等の低級アルキルカルボニルオキシ基；アセトアミド基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基等の低級アルキルカルボニルアミノ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシリ基、イソヘキシリ基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロ

ピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等の低級アルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等の水酸基を有している低級アルキル基；クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲンを有している低級アルキル基；メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、プロピルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基等のモノ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、エチルメチルアミノメチル基等のジ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；メチカルボニルメチル基、エチカルボニルメチル基、n-プロピルカルボニルメチル基等の低級アルキルカルボニル基を有している低級アルキル基等が例示される。

一方、 $R^{2a}$ 又は $R^{2b}$ のいずれか一方とAr基上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)



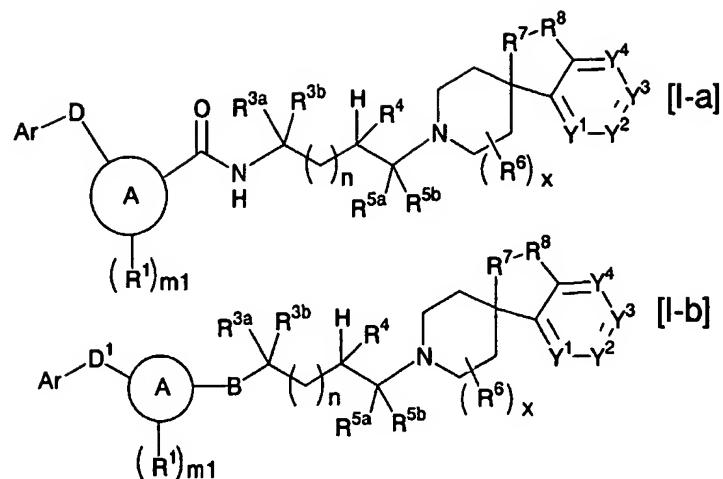
[式中、Qは、単結合、-O-、-S-又は-NH-を表す。 $k_1$ 、 $k_2$ は同一又は異なって、0又は1~2の整数を表す。但し、 $k_1$ 及び $k_2$ が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成する具体的な基としては、前記記載の通りである。

20 Arが有していてもよい好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が推奨される。

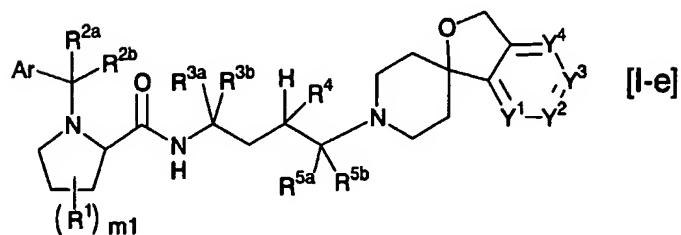
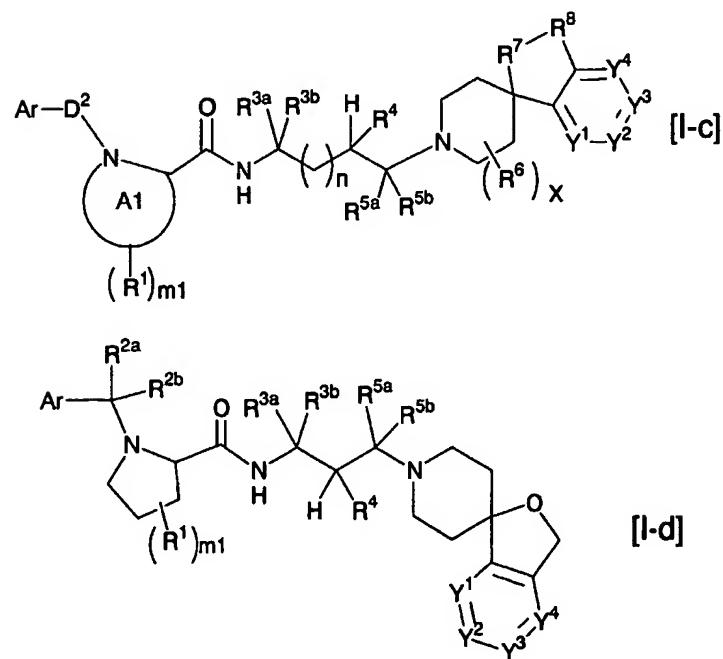
より具体的な「置換基を有していてもよいAr」としては、フェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-プロモフェニル基、3-プロモフェニル基、4-プロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、4-フ

ルオロー-2-トリフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-モノフルオロメチル基、4-モノフルオロメチルフェニル基、2-ジフルオロメチル基、4-ジフルオロメチルフェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 4-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-2-イル基、1-メチルピロール-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、1-メチルイミダゾール-2-イル基、5-メチルイミダゾール-4-イル基、1, 4-ジメチルイミダゾール-5-イル基、4-メチルオキサゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル基、イソチアゾール-4-イル基、5-メチルイソチアゾール-4-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1H-テトラゾール-5-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-2-イル基、3-フルオロピリジン-4-イル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、2-メトキシピリジン-3-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリミジン-5-イル基、2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン-3-イル基、2-メチルベンゾキサゾール-5-イル基、2-メチルベンゾキサゾール-6-イル基、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル基、2-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル基、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル基、インダン-1-イル基等が例示され、より好ましくは2, 4-ジフルオロフェニル基、4-メチルオキサゾール-5-イル基、1-メチルピロール-2-イル基、1-メチルイミダゾール-2-イル基等が推奨される。

本発明の好ましい化合物群として一般式 [I-a] 又は一般式 [I-b] で表されるものが例示される。



上記化合物群のなかでも更に好ましくは、下記の一般式 [I-c] から一般式 [I-e] で表されるものが推奨される。



- ・ 1-ベンジル-N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド、
- ・ 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、  
5 ド、
- ・ 1- [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、
- ・ 1-ベンジル-N- [3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、  
10 10
- ・ 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N- (3- [3-オキソスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] ] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
- ・ 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド、  
15 15
- ・ (4S) -1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -4-ヒドロキシ-N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
- ・ 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -4-オキソ-N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、  
20 20
- ・ 1- (2, 4-フルオロベンジル) -4, 4-ジフルオロ-N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、  
25 25
- ・ 1- (2-クロロ-4-フルオロベンジル) -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、
- ・ 1- [2-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) エチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピ

ル) -D-プロリンアミド、

- ・ 1-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド、
- 5 5 · 1-[((4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)メチル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド、
- (4S)-1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド、
- 10 10 · (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド、
- 1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-プロリンアミド等が例示される。

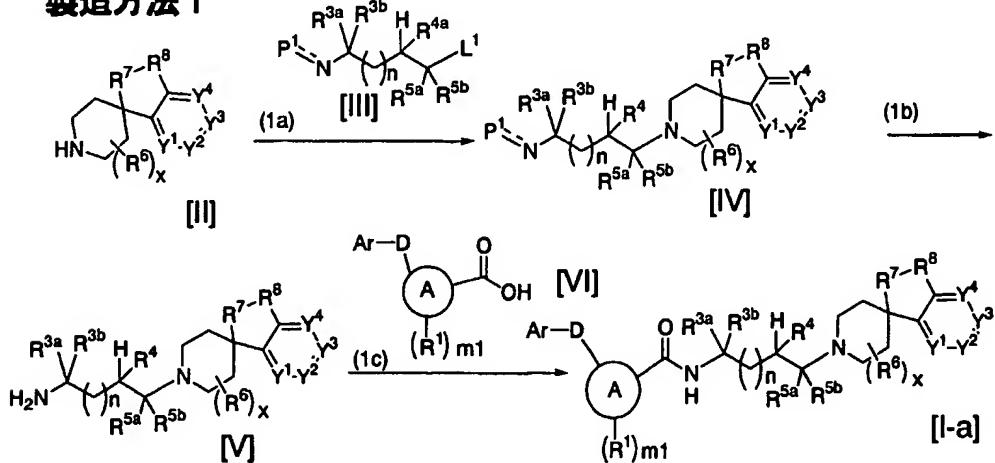
#### 一般式 [I] で表される化合物の製造方法

一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の方法により製造できる。

#### 製造方法 1

製造方法 1 は、一般式 [II] で表される化合物を原料とし、3段階反応により一般式 [I-a] で表される化合物を得る方法である。

#### **製造方法 1**



[式中、 $L^1$ は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表すか、又は $L^1$ と $R^{4a}$ とがいっしょになってエーテル結合（-O-）を形成する。 $R^{4a}$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表すか、若しくは

5  $R^{4a}$ と $L^1$ とがいっしょになってエーテル結合（-O-）を形成する。 $P^1$ は、保護基を表す。A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、m1、n及びxは、前記に同じである。]

即ち、製造方法1は、

(1a) 一般式【II】で表される化合物と一般式【III】で表される化合物  
10 を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で縮合（アルキル化反応）して一般式【I  
V】で表される化合物を得る工程、

(1b) 一般式【IV】で表される化合物の保護基 $P^1$ を除去し、一般式【V】  
で表される化合物を得る工程、

(1c) 一般式【V】で表される化合物と、一般式【VI】で表される化合物又  
15 はその反応性誘導体とを縮合（アミド化）する工程、を包含する方法である。

尚、式【II】で表される化合物又は一般式【III】で表される化合物の置換基中に反応に関与しないオキソ基、水酸基が存在する場合、オキソ基、水酸基は、適宜、オキソ基の保護基、水酸基の保護基で保護した後に反応を行い、最終段階で当該保護基を除去してもよい。

20 オキソ基の保護基としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられ、又、水酸基の保護基としては、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、テ  
25 トライドロピラニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、トリチル基等のアラルキル基、ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトライドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

これらの保護基の導入方法又は除去方法としては、例えば、「プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」、T. W. Greene著、John Wiley&Sons社 (1981年)」に記載されている  
5 方法が適用できる。

P<sup>1</sup>は、アミノ基の保護基であり、アミド型とイミド型が存在し、工程 (1 a) の条件下で安定なアミノ基の保護基であれば特に限定されず、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ビバロイル基等の低級アルカノイル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基 (以下、「Boc 基」ということがある。) 等の低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基 (以下、「Fmoc 基」ということがある。) 等のアラルキルオキシカルボニル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基、フタルイミド基 (イミド型)、アリールオキシカルボニル基等が挙げられ、特に、フタルイミド基、  
10 tert-ブトキシカルボニル基等が推奨される。  
15  
20

一般式 [III] で表される化合物において、L<sup>1</sup>としては、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表すか、又はL<sup>1</sup>とR<sup>4a</sup>とがいっしょになってエーテル結合 (-O-) を形成する。

一般式 [III] で表される化合物として具体的には、N-(3-プロモプロピル)-フタルイミド、N-(3-プロモブチル)-フタルイミド、N-グリシルフタルイミド等が例示される。  
25

尚、一般式 [III] で表される化合物においてL<sup>1</sup>とR<sup>4a</sup>とがいっしょになつてエーテル結合 (-O-) を形成している化合物を用いてこの反応を行つた場合、一般式 [IV] で表される化合物においてR<sup>4</sup>が水酸基 (OH) となる。

この水酸基は、例えばジエチルアミノサルフェートトリフルオリド、四塩化炭素-トリフェニルホスフィン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等の試薬を用いて容易にハロゲン化可能である。

#### 工程（1 a）

5 一般式【III】で表される化合物の使用量としては、一般式【II】で表される化合物1モルにつき、0.1～10モルが例示され、好ましくは0.9～1.5モルが推奨される。

通常、この反応は溶媒の存在下で行い、溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、エーテル、  
10 1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が用いられる。

又、この反応は、塩基性触媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下に行われ、好ましい塩基性触媒としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン他等の有機アミン系触媒、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基性触媒等が例示される。

塩基性触媒の使用量としては、一般式【II】で表される化合物1モルにつき、1.0～5モルが例示され、好ましくは1.1～2.5モルが推奨される。

又、反応の促進の目的で、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化物を一般式【II】で表される化合物1モルに対し、0.01～0.5モル、好ましくは0.05～0.2モル程度加えてもよい。

反応温度としては0～120℃、好ましくは0～100℃が例示され、通常0.1～24時間、好ましくは1～12時間で反応が終了する。

反応終了後、過剰の試薬を有機溶媒による液-液抽出、カラムクロマトグラフィー、結晶化、沈殿化等の従来公知の精製方法により精製し、一般式【IV】で表される化合物を得ることができる（以下の工程において、同様の精製を行なってよい）。

#### 工程（1 b）

アミノ保護基P<sup>1</sup>の除去方法としては、使用する保護基の種類に応じて、文献

記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Greene著、John Wiley&Sons社 (1981年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って行うことが可能である。

5 即ち、脱保護は、加水分解又は水素化により行われ、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等の酸を用いる加水分解；等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の塩基を用いる加水分解；水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体を用いる水素化還元若しくはパラジウム担持触媒（例えばパラジウムカーボン）、ラネーニッケル触媒等を用いる水素化分解により行われる。

10 例えればP<sup>1</sup>がフタルイミドである場合、一般式[V]で表される化合物を、メタノール、エタノール等の低級アルコール中、3～10当量のヒドラジンを加えて1～6時間加熱環流することにより一般式[V]で表される化合物とすることができます。一方、P<sup>1</sup>が、tert-ブトキシカルボニル基である場合、一般式[IV]で表される化合物を、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン等の溶媒中でトリフルオロ酢酸又は塩酸等の強酸とともに0～40℃にて5分～24時間反応することにより、一般式[V]で表される化合物とすることができます。

#### 工程 (1c)

15 20 ここでは一般式[V]で表される化合物（アミン成分）と一般式[VI]で表される化合物又はその反応性誘導体（カルボン酸成分）との縮合（アミド化）反応を行い、一般式[I-a]で表される化合物を得る。アミド化は、カルボン酸を活性化して（特に、カルボン酸を反応性誘導体に変換した後）アミンと反応させる、ペプチド合成法で用いられる従来公知の方法が採用できる。

25 一般式[VI]で表される化合物と一般式[V]で表される化合物とを縮合する方法としては、例えば1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合する方法、又は1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤とN-ヒドロ

キシベンゾトリアゾールを併用して縮合する方法等が例示される。

又、反応性誘導体を用いて縮合する方法としては、一般式〔V I〕で表される化合物（カルボン酸）を、

- 1) 塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩素化剤により酸塩化物とする方法（酸塩化物法）、
- 2) イソブチルクロロホルムート、メチルクロロホルムート等を用いた混合酸無水物とする方法（混酸無水物）、
- 3) p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル等の活性エステルとする方法（活性エステル）、等の方法により「反応性誘導体」とした後、得られた反応性誘導体を、単離して又は単離することなく、一般式〔V〕で表される化合物（アミン）と反応させればよい。尚、反応性誘導体の調製は、例えば、「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）に記載されている方法に準じて行うことができる。

本反応のアミド化は溶媒中で行うことができ、その溶媒としてはアミド化方法に応じて任意に選択でき、例えば1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素のハロゲン化炭化水素、ピリジン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

一般式〔V I〕で表される化合物又はその反応性誘導体の使用量としては、1モルの一般式〔V〕で表される化合物に対し、0.8~3.0モルが例示され、好ましくは1.1~1.3モルが推奨される。

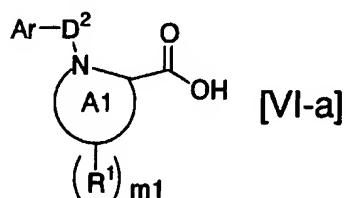
本反応は、塩基性触媒の存在下で行うことにより反応を加速することができる。そのような塩基性触媒としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等が例示される。

塩基性触媒の使用量としては、一般式 [V I] で表される化合物又はその反応性誘導体 1 モルにつき 0. 1 ~ 2. 0 モルが例示され、好ましくは 0. 1 ~ 1. 2 モルが推奨される。

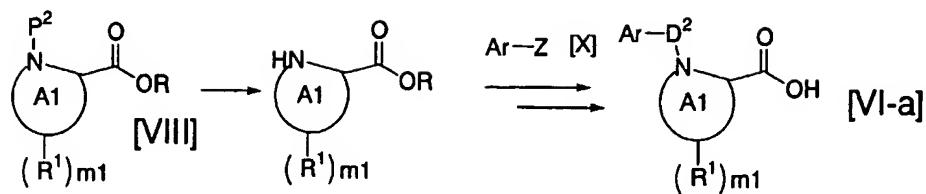
一般式 [V] で表される化合物と一般式 [V I] で表される化合物又はその反応性誘導体とを、反応溶媒中、温度 0 ~ 60 ℃、好ましくは 0 ~ 30 ℃にて約 30 分 ~ 24 時間、好ましくは 30 分 ~ 15 時間反応することにより、一般式 [I - a] で表される化合物が得られる。

尚、一般式 [V I] で表される化合物としては、従来公知の化合物が使用可能であり、2-ビフェニルカルボン酸、4-ビフェニルカルボン酸、2-ベンゾイル安息香酸等の安息香酸誘導体、N-ベンジルプロリン誘導体、N-ベンゾイルプロリン誘導体、N-ベンジルピペリジンカルボン酸、N-ベンジルアゼチジンカルボン酸、N-ベンゾイルアゼチジンカルボン酸、4-ベンジル-オキサソリドンカルボン酸、3-ベンジルイミダゾリドン-4-カルボン酸、N-ベンジルピペリジン-2-カルボン酸、3-ベンジルイミダゾリドン-4-カルボン酸、  
10 3-フェニルピリジン-2-カルボン酸、4-フェニルメチル-2-オキソ-オキサソリジン-5-カルボン酸、1-フェニルメチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸、2-フェニルピリジン-3-カルボン酸等が例示される。

又、一般式 [V I - a]



20 [式中、D<sup>2</sup>は、-C(O)-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-を表す。m<sub>2</sub>は、1又は2を表す。A1、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、Ar及びm1は、前記に同じである。] で表される化合物は、後述する一般式 [V III] で表される化合物（又はその低級アルキルエステル）から保護基 P<sup>2</sup>を除去したアミンと一般式 [X] で表される化合物とを工程 (3c) に準じて縮合反応を行い、必要に応じて該低  
25 級アルキルエステルを加水分解することにより調製できる。その方法を下式に示す。

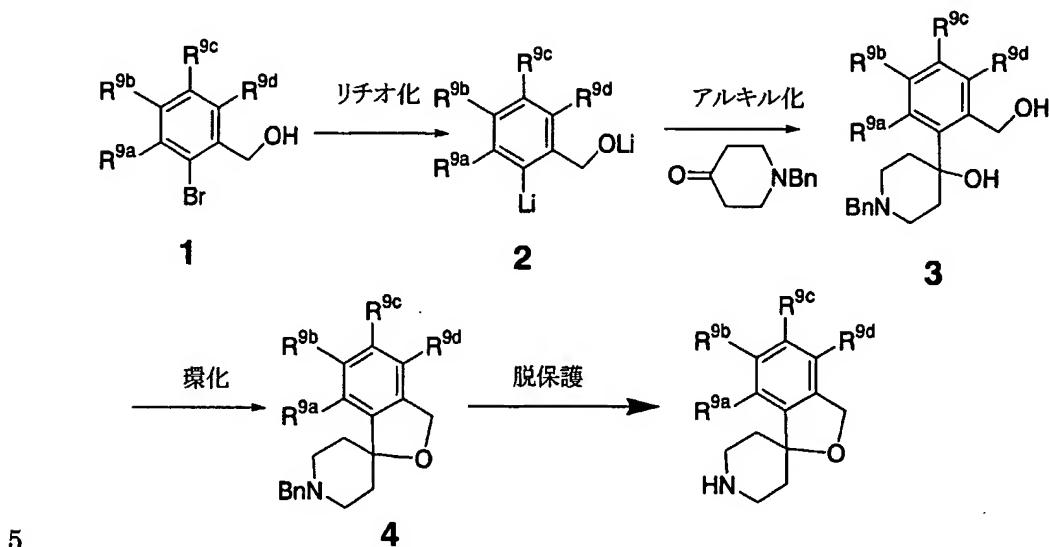


R: H or Me

尚、一般式 **[I I]** で表される化合物は、例えば以下の製造方法A又は製造方法B等によって調製することができる。

#### 製造方法A

### 製造方法A



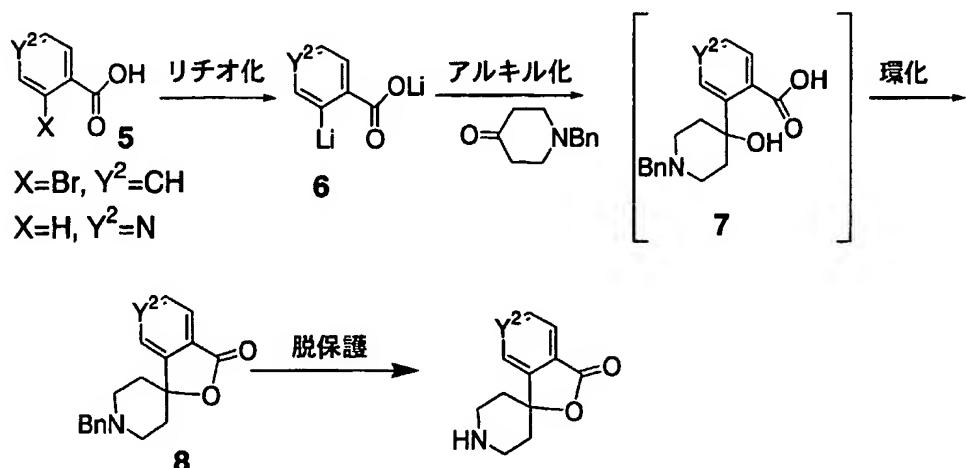
[式中、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 及び $\text{R}^{9d}$ は、前記に同じである。Bnは、ベンジル基を表す。]

市販されているか既知の合成方法に従って合成できるプロモベンジルアルコール誘導体**1**をテトラヒドロフラン中、 $-78$ から $-50^\circ\text{C}$ にて2当量のn-ブチ10ルリチウム等のリチオ化剤によりリチオ化して化合物**2**とした後、この化合物**2**をN-ベンジルピペリドンと反応させ、ジアルコール**3**を得る。ジアルコール**3**をテトラヒドロフラン、クロロホルム等の有機溶媒に溶解し、ジアルコール**3**を過剰のトリエチルアミン、ジイソプロピルチルアミンなどの塩基の存在下、1.0～1.3当量のトシリクロリド、メシリクロリド等と反応させた後に、得られた反応物を室温から還流条件下の温度で、1～24時間かけて環化させ、環化体**4**を得る。その後、環化体**4**のベンジル基を脱保護し、一般式 **[I I]** で表され

る化合物を得る。脱保護の方法としては、メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、環化体4をパラジウム担持触媒（例えばパラジウムカーボン）、水酸化パラジウム、ラネーニッケル触媒等を用いて接触還元する方法等が挙げられる。

5 製造方法B

**製造方法B**



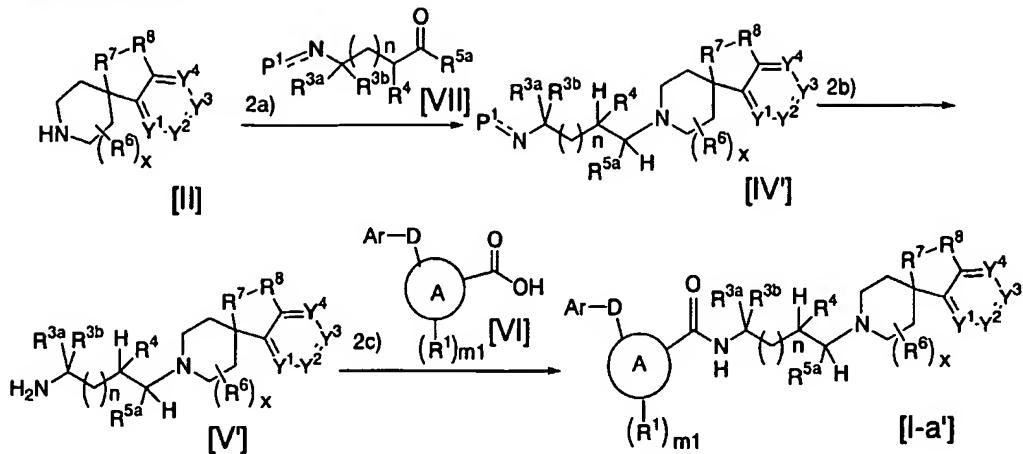
[式中、 $\text{Y}^2$ 及びBnは、前記に同じである。]

市販されているか既知の合成方法に従って合成できる化合物5をテトラヒドロフラン中、 $-78 \sim -50^\circ\text{C}$ にて2当量のn-ブチルリチウム等のリチオ化剤によりリチオ化して化合物6とし、続いて化合物6とN-ベンジルピペリドンとを反応させヒドロキシカルボン酸7を得て、引き続き化合物7を酸性条件下で環化させてベンズラクトン8を得る。その後、ベンズラクトン8のベンジル基を脱保護して一般式〔II〕で表される化合物を得る。

製造方法2

15 製造方法2は、一般式〔II〕で表される化合物を原料としていわゆる還元的アルキル化法により一般式〔I-a'〕で表される化合物を得る方法である。尚、一般式〔I-a'〕で表される化合物は、一般式〔I-a〕で表される化合物において $\text{R}^{5b}=\text{H}$ である化合物である。

## 製造方法 2



[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、P<sup>1</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは前記に同じである。]

即ち、製造方法 2 は、

- 5 (2 a) 一般式 [III] で表される化合物と一般式 [VII] で表される化合物を還元剤の存在下で縮合（還元的アルキル化反応）して一般式 [IV'] で表される化合物を得る工程、
- (2 b) 一般式 [IV'] で表される化合物の保護基 P<sup>1</sup>を除去し、一般式 [V'] で表される化合物を得る工程、
- 10 (2 c) 一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [VI] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法である。

### 工程 (2 a)

一般式 [III] で表される化合物と一般式 [VII] で表される化合物を、反応溶媒中、還元剤の存在下で縮合（還元的アルキル化反応）して、一般式 [IV'] で表される化合物を得る。

一般式 [VII] で表される化合物として具体的には、3-(N-tert-Boc-アミノ)-シクロヘキサノン、4-(N-tert-Boc-アミノ)-シクロヘキサノン、3-(N-tert-Boc-アミノ)-ブチロアルデヒド、3-メチル-3-(N-tert-Boc-アミノ)-ブチロアルデヒド、3,3-ジメチル-3-(N-tert-Boc-アミノ)-ブチロアルデヒド、2-フルオロ-3-N-tert-Boc-アミノ)-ブロピオンアルデヒド、N-(3-オキソブ

チル) - フタルイミド等が例示される。

一般式 [I I] で表される化合物の使用量としては、一般式 [V I I] で表される化合物 1 モルに対し 0.5 ~ 2.0 モルが例示され、好ましくは 0.75 ~ 0.95 モルが推奨される。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

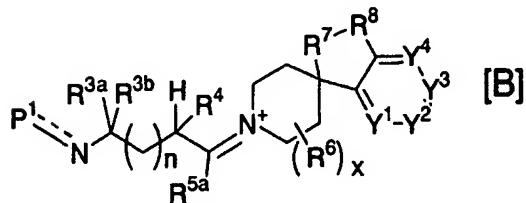
又、還元剤としては、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素亜鉛、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等が例示され、特に、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素亜鉛、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが推奨される。

還元剤の使用量としては、1 モルの一般式 [I I] で表される化合物に対し 1 モル ~ 10 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 5 モルが推奨される。

反応温度は、0 ~ 150°C、好ましくは 20 ~ 100°C が例示され、通常、5 分間 ~ 48 時間、好ましくは 10 分間 ~ 24 時間で反応が終了する。

ついで得られた反応混合物から過剰の還元剤を除去し、従来公知の単離方法を用いて一般式 [IV'] で表される化合物を得る。

尚、工程 (2 a) を還元剤の非存在下で縮合反応を行った場合、式 (B)



[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、P<sup>1</sup>、n 及び x は、前記に同じである。] で表される化合物が得られる。この化合物は、従来公知の水素化方法により水素化することにより一般式 [IV'] で表される

化合物へと導くことが可能である。

### 工程（2 b）

一般式 [IV'] で表される化合物の保護基 P<sup>1</sup>を除去することにより、一般式 [V'] で表される化合物とする。保護基 P<sup>1</sup>の除去条件としては、工程（1  
5 b）に準じて行うことができる。

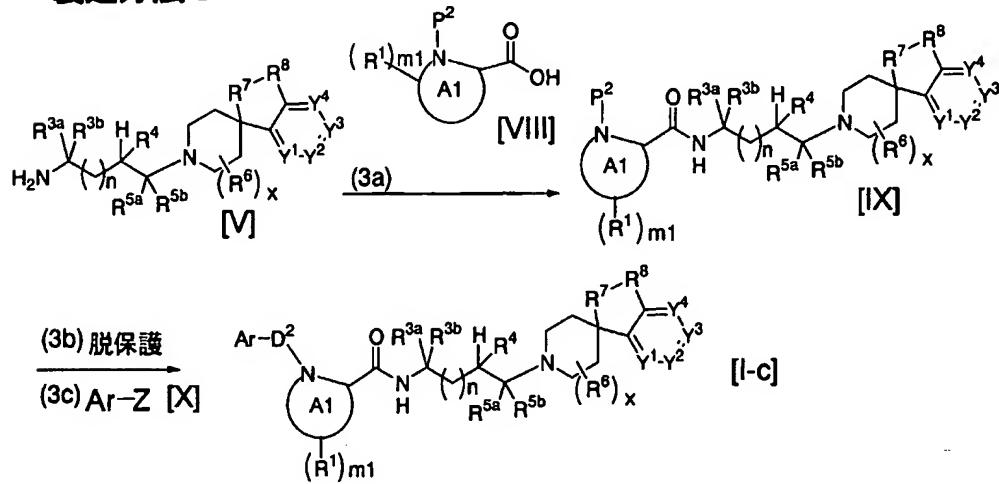
### 工程（2 c）

工程（2 b）で得られた一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [VI] で表される化合物又はその反応性誘導体とを工程（1 c）に記載の反応条件に準じて反応を行い、一般式 [I - a'] で表される化合物とする。

## 10 製造方法3

製造方法3は、一般式 [V] で表される化合物を原料として、3段階反応により一般式 [I - c] で表される化合物を得る方法である。

### 製造方法3



[式中、 $P^2$ は、 $P^1$ と同義である（但し、イミド型の保護基を除く）。Z  
15 は、 $-[\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})]_{m_3}-\text{CO}-\text{R}^{2c}$ 、又は $-\text{COOH}$ 若しくはその  
反応性誘導体を表す。D<sup>2</sup>は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 又は $-[\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})]_m$   
 $_3-\text{CH}(\text{R}^{2c})-$ を表す。 $\text{R}^{2c}$ は、 $\text{R}^{2a}$ と同義である。 $m_3$ は、0又は1を  
表す。A1環、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{Y}^1$ 、  
 $\text{Y}^2$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^4$ 、Ar、 $m_1$ 、n及びxは、前記に同じである。]

20 即ち、製造方法3は、

(3 a) 一般式 [V] で表される化合物と一般式 [V I I I] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合（アミド化反応）して一般式 [I X] で表される化合物とする工程、

5 (3 b) 一般式 [I X] で表される化合物の保護基 P<sup>2</sup>を除去して一般式 [I  
X'] で表される化合物とする工程、

(3 c) 一般式 [I X'] で表される化合物と一般式 [X] で表される化合物とを縮合する工程、により一般式 [I - c] で表される化合物を得る方法である。

#### 工程 (3 a)

一般式 [V] で表される化合物と一般式 [V I I I] で表される化合物又はその反応性誘導体とを工程 (1 c) の方法に準じて縮合（アミド化）反応して、一般式 [I X] で表される化合物とする。反応条件は工程 (1 c) で用いたものを準用することができる。

P<sup>2</sup>は、P<sup>1</sup>と同義であり、特にBoc基、ベンジルオキシカルボニル基、Fmoc基、アリルオキシカルボニル基等が推奨される。

15 一般式 [V I I I] で表される化合物として、N-ベンジルプロリン誘導体、N-ベンジルピペリジンカルボン酸、N-ベンジルアゼチジンカルボン酸、4-ベンジルーオキサゾリドンカルボン酸、3-ベンジルイミダゾリドンカルボン酸等が例示される。

又、一般式 [V I I I] で表される化合物の反応性誘導体としては、一般式 [V I] で表される化合物の反応性誘導体と同様のものが例示される。

#### 工程 (3 b)

一般式 [I X] で表される化合物の保護基 P<sup>2</sup>を除去する工程であり、工程 (1 b) で用いた反応条件を準用できる。例えばBoc基は、トリフルオロ酢酸、塩酸等の強酸を用い、クロロホルム、ジクロロメタン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中又は無溶媒下、0～40℃において0. 1～2時間程度反応することにより除去可能である。ベンジル基は、パラジウム担持触媒（例えばパラジウムカーボン）、酸化白金等の遷移金属触媒を用いた水素化分解により除去可能であり、又、ベンゾイル基は、主に塩酸、臭素化水素などの過激な酸性条件下で除去可能である。

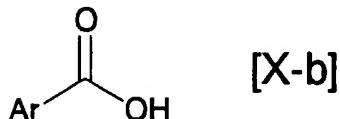
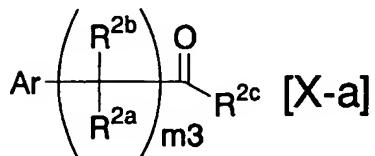
## 工程（3c）

一般式 [IX'] で表される化合物と一般式 [X] で表される化合物とを縮合反応して、一般式 [I-c] で表される化合物を得る。

当該反応においては置換基 D<sup>2</sup> の種類に応じて適宜、一般式 [X] で表される  
5 化合物を選択できる。

例えば一般式 [I] における D<sup>2</sup> が -C(O)- であるとき、Z が -COOH 若しくはその反応性誘導体であるものを使用し、D<sup>2</sup> が -[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)<sub>m3</sub>-CH(R<sup>2a</sup>)- であるとき、Z が -[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)<sub>m3</sub>-CO-R<sup>2c</sup> であるものを使用すればよい。

10 以下に、一般式 [X] で表される化合物の具体的な構造を示す。



工程（3c-1）：一般式 [X-a] で表される化合物を用いる場合

この反応は、工程（3b）で得られた一般式 [IX'] で表される化合物と一般式 [X-a] で表される化合物とを、還元剤の存在下で縮合（還元的アルキル化反応）する方法である。この反応は、工程（2a）で用いた反応条件を準用して行うことができる。

工程（3c-2）：一般式 [X-b] で表される化合物を用いる場合

この反応は、工程（3b）で得られた一般式 [IX'] で表される化合物と一般式 [X-b] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合（アミド化）することにより得られる。即ち、工程（1c）に記載の方法に準じて反応を行うことにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

又、一般式 [X-b] で表される化合物の反応性誘導体としては、一般式 [V-I] で表される化合物の反応性誘導体と同種のものが例示できる。

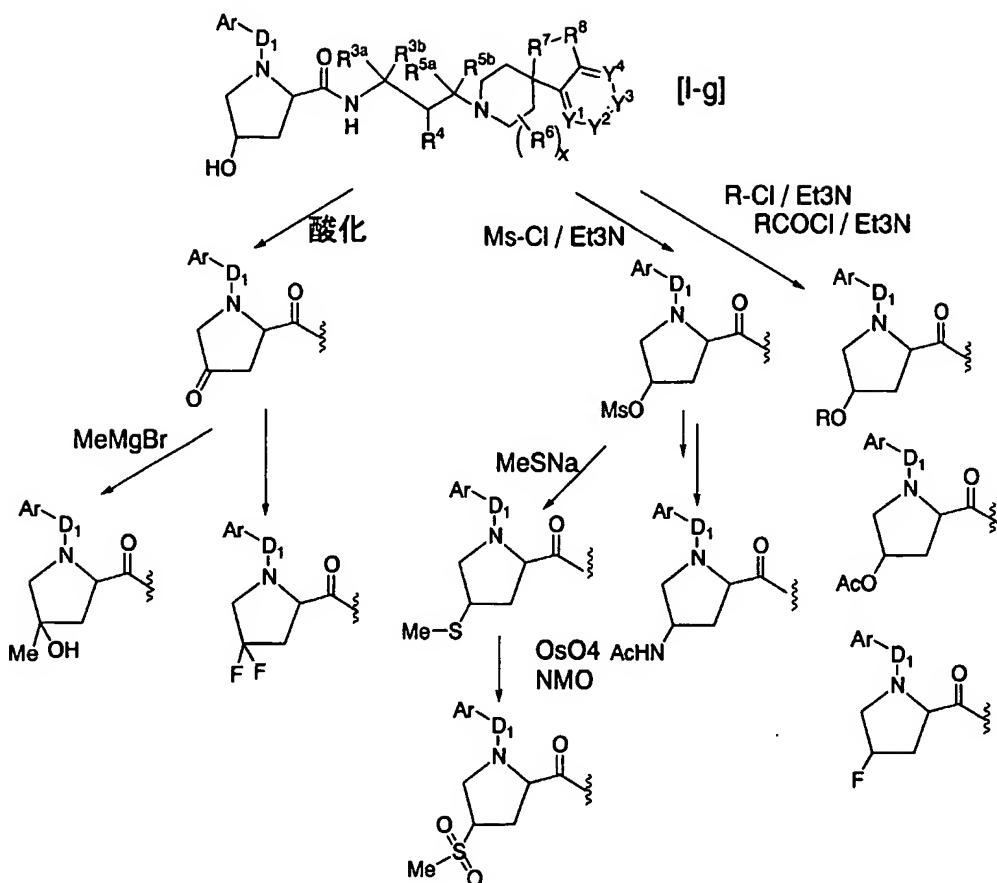
尚、製造方法 3において、一般式 [VIII] で表される化合物として、N-

Boc-4-ヒドロキシプロリンを用いた場合、一般式 [I-g] で表される化合物が得られ、この水酸基は、適宜誘導体化することによりプロリンの4位に置換基 (R<sup>1</sup>) が導入された化合物を得ることができる。

例えば、

- 5    1) RCOCl を用いた水酸基のアルコキシリ化、  
      2) RCOCl を用いた水酸基のアセチル化、  
      3) ジエチルアミノサルファートリフルオリドなどのフッ素化剤を用いた水酸基のフッ素化、  
      4) 水酸基をメシリクロリド (MsCl) / トリチルアミン (Et<sub>3</sub>N) により
- 10    メシリ化後、得られたメチル体を従来公知の方法によるアジド化、水素化を経由してアミノ基に変換し、得られたアミノ基をアセチル化、  
      5) 水酸基の酸化によるカルボニル化、  
      6) 5) のカルボニル化合物のジエチルアミノサルファートリフルオリドによるジフルオロ化、
- 15    7) 5) のカルボニル化合物をメチルマグネシウムプロミド (MeMgBr) などのグリニヤー (Grignard) 試薬を用いてメチル基を付加して、3級アルコール化、  
      8) 水酸基をメシリ化し、該メシリ体をメタンチオールナトリウム塩 (MeSN)  
          a) を作用させてチオメチル化、
- 20    9) 8) のチオメチル化合物を4酸化オスミウム (OsO<sub>4</sub>) / N-メチルモルホリンオキシド (NMO) などを用いて酸化することによるメタンスルホニル化、等が例示される。この合成方法を下式に示す。

### 水酸基の誘導体化

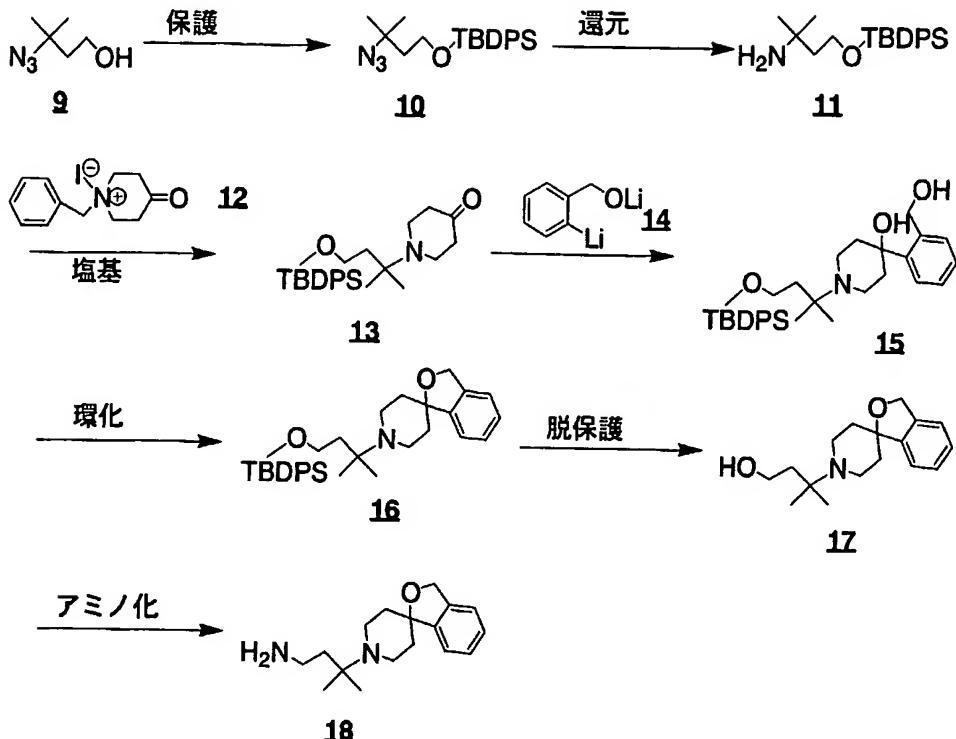


上記反応は、A環部分の3位に水酸基を含有する誘導体、例えばBoc-3-ヒドロキシプロリン誘導体等にも適用することが可能である。

一方、一般式[V]で表される化合物は、下記の製造方法4によっても調製することができる。

#### 製造方法4

## 製造方法 4-1

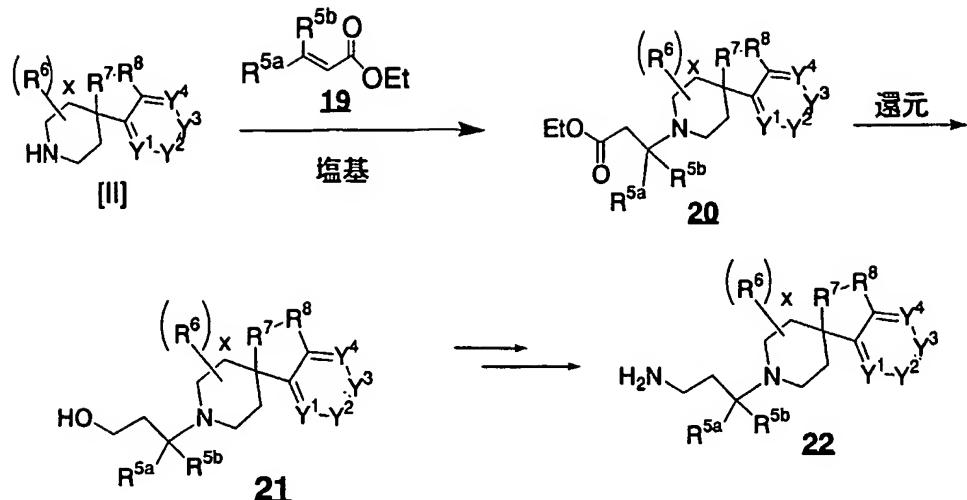


この方法は、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>がいずれもメチル基であるときに好ましい方法であり、有機合成で用いる従来公知の方法を組み合わせて調製することができる。

即ち、既知の化合物であるヒドロキシリルアジド9の水酸基をtert-ブチルジフェニルシリル(TB DPS)基などの水酸基の保護基を用いて保護し、得られたアジド10を、パラジウム担持触媒(例えばパラジウムカーボン)若しくは白金触媒等を用いた接触還元又はトリフェニルホスフィン-水を用いた還元によりアミン11とする。アミン11を、4級化したピペリドン12と反応させて化合物13を得る。化合物13とリチウム塩14とを反応させ化合物15とした後、化合物15を環化させ化合物16とし、化合物16の水酸基の保護基を脱保護してアルコール17とする。アルコール17の水酸基を、例えばメタンスルホン酸クロリド/トリエチルアミンによりメシル体とし、メシル体をアジ化ナトリウムと反応させ、得られたアジドを引き続き接触還元することによりアミノ基に変換して一般式[V]で表される化合物であるアミン18とする。

15 更に、一般式[V]で表される化合物は、下記の方法によっても調製できる。

## 製造方法 4-2



[R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びxは、前記に同じである。]

一般式 [III] で表される化合物と、化合物19とを、塩基性触媒の存在下又  
5 は非存在下、好ましくは存在下で、縮合（アルキル化）反応することにより化合物20とし、化合物20のエステル基を還元してアルコール21とする。このアルコールを前記方法と同様の方法によりメシル化反応、アジド化反応及び水素化還元反応を経て化合物22（即ち、一般式[V]で表される化合物）とすること  
ができる。

10 一般式 [III] で表される化合物と化合物19との反応としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用い、更に、触媒量のヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムの存在下、一般式 [III] で表される化合物に対し1～2当量の化合物19を用いて、90℃で1～24時間加熱することで行われる。

15 又、化合物20から化合物21への反応は、後述する工程 (5 b) に準じて行  
うことができる。

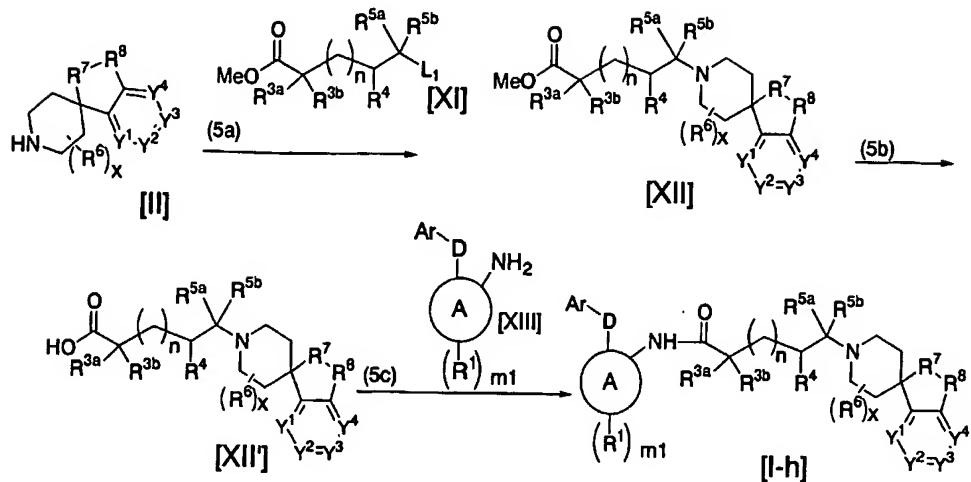
化合物19としては、例えば2-プロパンカルボン酸メチル、3-トリフルオロメチル-2-プロパンカルボン酸メチル等が例示される。

## 製造方法 5

20 この製造方法は、一般式 [I] におけるBが基-NHCO-の場合に好ましい

方法である。この方法を下記の式に示す。

### 製造方法 5



[式中、A環、D、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^4$ 、 $\text{L}^1$ 、 $m_1$ 、n及びxは、前記に同じである。]

5 具体的な方法としては、

- (5 a) 一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [X I] で表される化合物とを、塩基性触媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、縮合（アルキル化）反応することにより一般式 [X I I] で表される化合物とする工程、
- (5 b) 一般式 [X I I] で表される化合物のエステル基を加水分解してカルボ
- 10 シン酸 [X I I'] とする工程、
- (5 c) カルボン酸 [X I I'] と一般式 [X I I I] で表されるアミンとを縮合（アミド化）反応する工程、により一般式 [I - h] で表される化合物とする。工程 (5 a)

この工程において、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [X I] で表される化合物との反応は、工程 (1 a) に記載の反応条件に準じて行うことができる。例えば塩基性触媒として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用い、触媒量のヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で、1モルの一般式 [I I] で表される化合物に対し1～2モルの一般式 [X I] で表される化合物を用いて、90°Cで1～24時間加熱することで行われる。

一般式 [X I] として具体的には、4-プロモブタン酸メチル、2-メチル-4-プロモブタン酸メチル（米国特許 U S 3 9 7 2 8 8 0 号に記載の化合物）、2, 2-ジメチル-4-プロモブタン酸メチル（E P 2 6 6 9 4 9 号に記載の化合物）、3-メチル-4-プロモブタン酸メチル（W O 0 0 / 0 5 2 2 3 号に記載の化合物）等が例示される。

#### 工程 (5 b)

一般式 [X I I] で表される化合物のエステル基を加水分解により除去し、カルボン酸 [X I I'] とする。具体的には、一般式 [X I I] で表される化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の水に可溶性の溶媒中、一般式 [X I I] で表される化合物に対し 0. 1 ~ 1. 0 当量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基及び水の存在下、0 ~ 40 °C 程度で 1 ~ 24 時間加水分解することにより行われる。

#### 工程 (5 c)

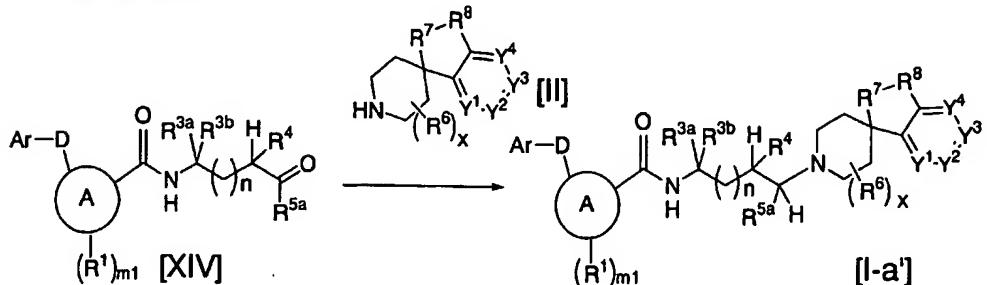
カルボン酸 [X I I'] と一般式 [X I I I] で表されるアミンとを縮合（アミド化）反応して目的とする一般式 [I - h] で表される化合物とする。アミド化反応は、工程 (1 c) に記載している方法に準じて、カルボン酸 [X I I'] を反応誘導体に変換して行うことが可能であり、工程 (1 c) に記載の反応条件が用いられる。例えば、1 モルのカルボン酸 [X I I'] と 1 モルの一般式 [X I I I] で表されるアミンとを、ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤（カルボン酸に対し 1. 0 ~ 1. 2 モル）及びジメチルアミノビリジン（0. 01 ~ 0. 2 モル）の存在下、クロロホルム、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、0 ~ 50 °C にて 1 時間 ~ 24 時間反応することにより得られる。

一般式 [X I I I] で表される化合物として具体的には、ピフェニルアミン、2-フェノキシアニリン、2-ベンジルアニリン、2-ベンゾイルアニリン、2-アミノベンズヒドロール、2-アミノジフェニルスルフィド、2-アミノジフェニルアミン、3-アミノ-2-(4-フルオロフェノキシ)ビリジン等が例示される。

#### 製造方法 6

この方法は、一般式 [I] で表されるスピロピペリジン誘導体が  $R^{5b}=H$  (又は  $R^{5a}=H$ ) であるときの製造方法の一つである。

### 製造方法 6



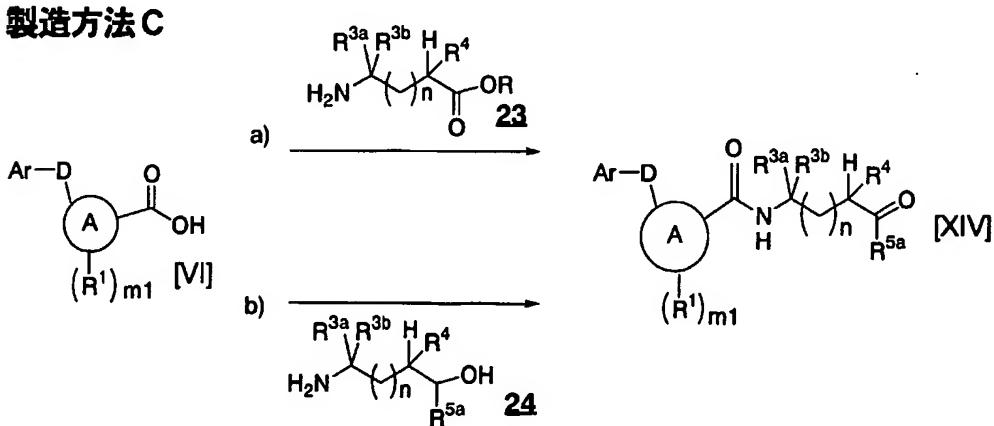
[式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、Ar、m1、n及びxは、前記に同じである。]

即ち、製造方法 6 は、一般式 [XIV] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを、還元剤の存在下で縮合（還元的アルキル化）することにより、一般式 [I-a'] で表される化合物とする方法である。

この方法は、アミンの還元的アルキル化反応であり、製造工程 2 a) に準じて行うことができ、反応条件も製造工程 2 a) に記載のものが適用できる。

尚、一般式 [XIV] で表される化合物としては、一般式 [VI] で表される化合物を原料として、例えば以下の方法によって調製できる。

### 製造方法 C



15 方法 a)

一般式 [VI] で表される化合物又はその反応性誘導体と、化合物 23 とを工程 (1 c) に準じてアミド化反応し、得られたアミドのエステル基 ( $-COO-$

R) を、水素化ホウ素ナトリウム、水素化時イソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元してアルコールとした後、該アルコールを酸化剤〔例えば、三酸化硫黄・ピリジン錯体又はs w e r n酸化条件（塩化オギザリル、ジメチルスルホキシド）等〕により酸化してアルデヒド（R<sup>5a</sup>=H）  
5 である一般式〔XIV〕で表される化合物とする。

方法b)

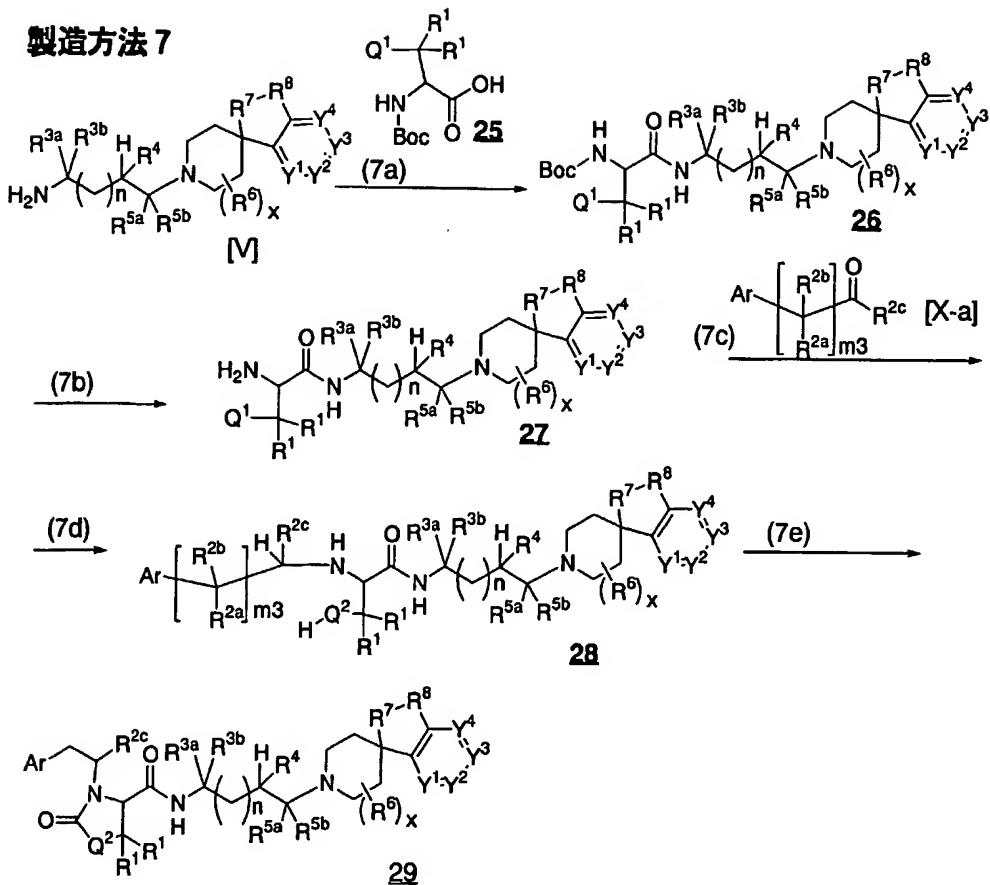
一般式〔VI〕で表される化合物又はその反応性誘導体と、化合物20とを工程（1c）に準じてアミド化反応し、得られたアミドのアルコール部分を酸化剤〔例えば、三酸化硫黄・ピリジン錯体又はs w e r n酸化条件（塩化オギザリル、  
10 ジメチルスルホキシド）等〕により酸化してアルデヒド又はケトンである一般式  
〔XIV〕で表される化合物とする。

化合物23としては、3-アミノプロピオン酸メチル、3-アミノ-2-メチルプロピオン酸メチル、3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピオン酸メチル、  
15 4-アミノ酪酸メチル、2-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル、2-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル、3-アミノ-3-メチル酪酸メチル、3-アミノ酪酸メチル等が例示され、又、化合物24としては、3-アミノプロパノール、3-アミノ-2-メチルプロパノール、3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパノール、4-アミノブタノール、2-アミノシクロヘキサン-1-メタノール、2-アミノシクロヘキサン-1-メタノール、3-アミノ-3-メチルブタノール、3-アミノブタノール等が例示される。  
20

製造方法7

製造方法7は、5段階により本願発明の化合物を得る方法であるが、反応段階の最後にA環を形成するものである。

## 製造方法 7



[式中、 $Q^1$ は、 $-OH$ 又は $-N-P^2$ を表す。 $Q^2$ は、 $-O-$ 又は $-NH-$ を表す。 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Ar$ 、 $P^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m3$ 、 $n$ 及び $x$ は前記に同じである。]

5 即ち、製造方法 7 は、

(7 a) 一般式 [V] で表される化合物と化合物 25 又はその反応性誘導体とを縮合 (アミド化) 反応し、化合物 26 とする工程、

(7 b) 化合物 26 のアミノ保護基 (Boc) を除去し、化合物 27 とする工程、

(7 c) 化合物 27 と、一般式 [X-a] で表される化合物とを還元剤の存在下 10 で縮合 (還元的アルキル化) する工程、

(7 d)  $Q^1$ が、 $-NH-P^2$ である場合、保護基  $P^2$ を除去する工程、

(7 e) 工程 (7 c) 又は工程 (7 d) で得られた化合物と、カルボニルジイミダゾール、ビス (トリクロロメチル) カーボネート、トリクロロメチルクロロホルメート、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸フェニル、炭酸ジ

メチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸S、S-ジメチル、ジチオ炭酸S、S-ジエチル、尿素からなる群より選ばれる化合物とを、塩基性触媒の存在下又は非存在下で閉環反応する工程、を含有する方法である。

工程（7 a）は、工程（1 a）に準じる方法で行うことができる。

- 5 化合物2\_5としては、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-Fmoc-アミノプロピオン酸、tert-ブトキシカルボニルセリン、tert-ブトキシカルボニルスレオニン、tert-ブトキシカルボニル-D-セリン、tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニン、tert-ブトキシカルボニル-D-アロスレオニン、tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-D-バリン等が例示される。
- 10 化合物2\_5は、2つのアミノ基を有している場合があり、その場合、その保護基を除去する段階が異なるので、異なるメカニズムで除去できる保護基を用いることができる。例えば、2位及び3位にアミノ基を有する化合物において2位のアミノ基がBoc基で保護されている場合、Boc基は強酸（塩酸、トリフルオロ酢酸等）により除去可能であり、3位のアミノ基は前記強酸により安定な保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、Fmoc基、アリールオキシカルボニル基等の保護基が採用できる。
- 15

工程（7 b）では、工程（7 a）で得られた化合物のBoc基を除去する。除去の条件は、工程（1 b）に準じて行うことができる。

- 20 工程（7 c）において化合物2\_7と、一般式[X-a]で表される化合物とを縮合する際の反応条件としては、工程（3 c）に準じて行うことができる。

- 25 工程（7 d）は、化合物2\_5においてQ<sup>1</sup>が-NH-P<sup>2</sup>である時に必要な工程である。ここではQ<sup>1</sup>が-NH-P<sup>2</sup>である場合の保護基P<sup>2</sup>を除去する。この反応は、工程（1 b）に準じて行うことができる。例えば、P<sup>2</sup>がFmoc基である場合、Fmoc基は、Boc基の除去で用いる酸（トリフルオロ酢酸、濃塩酸等）では安定であるが、ピペリジン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基で処理することで除去可能である。

工程（7 e）

化合物2\_8とカルボニルジイミダゾール、ビス（トリクロロメチル）カーボネート、トリクロロメチルクロロホルムート、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エ

チル、クロロギ酸フェニル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸S、S-ジメチル、ジチオ炭酸S、S-ジエチル、尿素からなる群より選ばれる化合物とを、塩基性触媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で閉環反応することにより、化合物2\_9を得る。

- 5      本反応では、1モルの化合物2\_8に対して、カルボニルジイミダゾール、ビス(トリクロロメチル)カーボネート、トリクロロメチルクロロホルムート、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸フェニル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸S、S-ジメチル、ジチオ炭酸S、S-ジエチル、尿素等の化合物を0.95～1.0モル、好ましくは1.1～2モル使用する。
- 10     塩基性触媒としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が例示される。又、塩基性触媒の使用量としては、1モルの化合物2\_8に対し0.9～5モルが例示され、好ましくは1～4モルが推奨される。
- 15     反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が例示される。
- 20     反応温度としては、0～150℃、好ましくは10～100℃が例示され、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～24時間で反応が終了する。反応終了後、過剰の試薬を従来公知の方法により除去し、化合物2\_9を得る。
- 25     製造方法1～7において各々の反応後の反応液中には過剰の試薬、副生成物等を含有している場合があり、各々の段階で反応後の反応液を濃縮した後或いは濃縮せずに従来公知の方法により単離精製することにより目的物を取り出すことができる。

単離精製は、例えばシリカゲル、アルミナ等の吸着樹脂またはイオン交換樹脂を用いるカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の分離手段を単独又は適宜組み合

わせて行うことにより、達成される。

更に、一般式【I】の化合物がラセミ体等である場合、従来公知の方法に準じた分離方法（光学活性カラムによる分離、再結晶、光学分割剤を用いた結晶化等）により光学活性体を分離してもよい。

- 5 一般式【I】で表される化合物は、分子内にピペリジン性三級アミノ基（塩基性複素環）を有し、又、置換基として一級アミノ基、二級アミノ基、三級アミノ基を有する場合があり、これらのアミノ基を従来公知の方法により薬学的に許容されうる塩とすることができる、又、逆に塩から遊離化合物への変換も従来公知の方法に従って行うことができる。
- 10 そのような塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が例示される。
- 15 本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

#### 薬理試験例1（ノシセプチン受容体結合阻害実験）

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードするcDNAを発現ベクターpCR3 (Invitrogen社製)に組み込み、pCR3/ORL1を作製した。次20にpCR3/ORL1をトランスフェクタム(Nippon gene社製)を用いてCHO細胞に導入し、1mg/ml G418に耐性の安定発現株(CHO/ORL1細胞)を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。膜画分11μg、50pM [<sup>125</sup>I] Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin (Amersham Pharmacia社製)、1mgのWheat germ agglutinin SPA beads (PVTベースのもの; Amersham Pharmacia社製)及び被験化合物をNC buffer (50mM Hepes、10mM塩化ナトリウム、1mM塩化マグネシウム、2.5mM塩化カルシウム、0.1%BSA、0.025%バシトラシン、pH 7.4)に懸濁し、37℃で60分間インキュベーションした後、放射活性を測

定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、本発明化合物による [<sup>125</sup>I] Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin結合の50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>値）で表した。その結果を表1に示す。

5 表1. ノシセプチン受容体結合阻害作用

表1.

化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例2	0.100
実施例44	0.370
実施例47	0.290
実施例59	0.076
実施例82	0.068
実施例83	0.100
実施例84	0.043
実施例91	0.370
実施例112	0.580
実施例133	0.150

薬理試験例2（ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用）

ノシセプチン受容体ORL1を安定発現したCHO細胞を用いて、ノシセプチ  
10 ン誘導G蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1  
細胞より調製した膜画分、50nMノシセプチン、200pM GTPγ[<sup>35</sup>S] (NEN社製)、1.5mgのWheat germ agglutinin SPA beads (Amersham Pharmacia社製) 及び被験化  
合物をGDP buffer (20mM Hepes、100mM塩化ナトリウ  
15 ム、10mM塩化マグネシウム、1mM EDTA、5μM GDP、pH 7.  
4) 中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定し  
た。ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、本発明化合物による  
GTPγ[<sup>35</sup>S]結合の50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>値）で表した。その結果を表  
2に示す。このことから本発明化合物は、ノシセプチン受容体に対しきわめて低  
20 濃度で拮抗し、又、ノシセプチンによるG蛋白質活性化に対してもきわめて低濃  
度で拮抗作用を有することが示された。

表2. ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用

化合物	I C 5 0 値 (nM)
実施例 2	0. 0 3 0
実施例 4 4	0. 0 4 4
実施例 4 7	0. 0 5 9
実施例 5 9	0. 0 7 3
実施例 8 2	0. 0 4 8
実施例 8 3	0. 0 3 4
実施例 8 4	0. 0 2 3
実施例 9 1	0. 1 9 0
実施例 1 1 2	0. 5 0 0
実施例 1 3 3	0. 0 5 9

一般式〔I〕で表される化合物又は薬学上許容される塩を含有する医薬組成物

一般式〔I〕で表される化合物又は薬学上許容される塩は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神經変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として供することができる。

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植

物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カ  
5 プセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エ  
リキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野にお  
ける通常の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時  
に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。又、特に注射  
剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、  
10 更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1. 0～100重量%、  
好ましくは1. 0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、  
治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モ  
15 ルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮  
痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイ  
マー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及  
び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多  
尿症治療薬又は低血圧治療薬として使用する場合、その投与量及び投与回数は、  
20 患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等に  
より異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0. 01～20mg/  
kgを1～数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0. 002～10mg/kg  
を1～数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与  
することも可能である。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定さ  
れるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載しない限り市販品  
を使用した。

尚、H-NMRはテトラメチルシランを標準物質として用いて測定した。又、マススペクトルはQuattro II（マイクロマス社製）を用いてエレクトロスプレイイオン化法（ESI）で測定した。

#### 実施例 1

5 1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル]プロピル]-D-プロリンアミドの合成

1) 2-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン-1-イル]プロピル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン  
窒素雰囲気下、スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩（J. Org. Chem., 40巻(10号), 1427-33頁、  
1975年）に記載の方法により調製した。1.00gのジメチルホルムアミド20mL溶液に炭酸カリウム1.82g及びN-(3-プロモプロピル)フタルイミド1.54gを順次加え90℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=20/1]にて分離精製し、表題化合物1.57gを淡黄色固体として得た。

2) 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン

20 1) 得られた2-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン-1-イル]プロピル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン1.57gのエタノール溶液30mLにヒドラジン1水和物0.80gを加え、環流条件下、4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。析出した個体を濾別し、濾液を減圧留去して表題化合物1.39gを得た。

25 3) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル]プロピル]-D-プロリンアミド  
N-tert-ブトキシカルボニル-D-プロリン1.20g、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩1.10g及びヒド

ロキシベンズトリアゾール0. 88 g をクロロホルム 10 mL に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。この反応溶液に 2) で得られた 3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン] -1-イルプロパン-1-アミン 1. 39 g のクロロホルム溶液を加え、更に室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 30/1] で分離精製し、表題化合物 1. 70 g を淡黄色油状物質として得た。

5 4) N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド・2 塩酸塩

10 3) で得られた 1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド 1. 70 g を 4N-塩酸/メタノール 5 mL に溶解し、一晩攪拌した。次いで反応溶媒を減圧留去し、表題化合物 1. 40 g を淡黄色固体として得た。

15 5) 1-ベンジル-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド

4) で得られた N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド・2 塩酸塩 0. 14 g のジメチルホルムアミド溶液 10 mL に、ベンズアルデヒド 0. 09 g 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0. 20 g を順次加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 20/1] で分離精製し、表題化合物 0. 13 g を無色アモルファスとして得た。

20 1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 71-2. 05 (10H, m), 2. 21-2. 31 (1H, m), 2. 34-2. 49 (4H, m), 2. 84-2. 90 (2H, m), 3. 02-3. 10 (1H, m), 3. 18-3. 29 (2H, m), 3. 31-3. 43 (1H, m), 3. 51 (1H, d, J

= 12. 8 Hz), 3. 88 (1H, d, J = 12. 8 Hz), 5. 07 (2H, s), 7. 02 - 7. 06 (1H, m), 7. 20 - 7. 39 (8H, m), 7. 61 (1H, br s)

E S I - M S   F o u n d : m/z   434. 3 [M+H] +

5

### 実施例2

1 - (2, 4-ジフルオロベンジル) -N - [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1 -イルプロピル] -D - プロリンアミドの合成

10 ベンズアルデヒドの代わりに2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 71 - 2. 05 (10H, m), 2. 20 - 2. 30 (1H, m), 2. 33 - 2. 51 (4H, m), 2. 74 - 2. 92 (2H, m) 2. 95 - 3. 02 (1H, m), 3. 17 (1H, dd, J = 5. 2, 10. 2 Hz), 3. 24 - 3. 39 (2H, m), 3. 48 (1H, d, J = 12. 7 Hz), 3. 92 (1H, d, J = 12. 7 Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 80 - 6. 88 (2H, m), 7. 07 - 7. 10 (1H, m), 7. 21 - 7. 28 (4H, m), 7. 61 (1H, br s)

E S I - M S   F o u n d : m/z   470. 2 [M+H] +

20

### 実施例3

1 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] -N - [3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] -1 - イルプロピル] -D - プロリンアミドの合成

25 ベンズアルデヒドの代わりに1-メチルイミダゾール-2-カルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 75 - 1. 96 (8H, m), 2. 02 - 2. 18 (2H, m), 2. 19 - 2. 30 (1H, m), 2.

4.6 - 2.80 (5H, m), 2.93 - 2.98 (2H, m), 3.10 - 3.40 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.87 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.07 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 12.5 Hz),  
 5 7.11 - 7.14 (1H, m), 7.19 - 7.25 (1H, m), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.79 (1H, br s)  
 ESI-MS Found : m/z 438.2 [M+H] +

## 実施例 4

10 1-ベンジル-N-[3-スピロ[ベンゾフラン-3(2H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりにスピロ[ベンゾフラン-3(2H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩(WO 94/29309号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62 - 2.04 (13H, m), 2.17 - 2.44 (3H, m), 2.83 - 2.92 (1H, m), 3.02 - 3.10 (1H, m), 3.17 - 3.51 (3H, m), 3.50 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.88 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.34 (2H, s), 6.75 - 6.88 (2H, m), 7.02 - 7.06 (2H, m), 7.23 - 7.37 (5H, m), 7.54 - 7.64 (1H, m)  
 ESI-MS Found : m/z 434.2 [M+H] +

## 実施例 5

25 1-ベンジル-N-[3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

1) 3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシペリジン-4-イル)イソニコチン酸

窒素雰囲気下、イソニコチン酸 2. 46 g のテトラヒドロフラン 130 ml 溶液に 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 5. 06 ml を加え -50℃まで冷却後、反応液に 1. 54 M n-ブチルリチウム / ヘキサン溶液 32. 5 ml を反応液が -50℃を保つように 20 分かけて滴下し、-50℃にて 1 時間攪拌した。その後、1-ベンジル-4-ピペリドン 4. 92 g のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を、反応液が -50℃を保つように滴下し、更に -50℃で 30 分攪拌した。反応液に水 60 ml を加え室温まで昇温後、酢酸エチル 50 ml を加え水で抽出した。水層を酢酸エチル 60 ml で二回洗浄後、水層の液性を 6 N-塩酸 15 ml を加えて酸性とし、更に室温で 3 時間攪拌した。次いで反応液に炭酸水素ナトリウム 8 g 加えて液性をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 2. 40 gを得た。

2) 3-オキソスピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩

15 1) で得られた 3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)イソニコチン酸 1. 20 g の 1, 2-ジクロロエタン 20 ml 溶液に 1-クロロエチルクロロホルメート 0. 80 ml を加え、70℃にて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、その後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール 20 ml に溶解させ、この溶液を 1 時間加熱還流した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をテトラヒドロフランに溶解し、室温にて一晩攪拌した。不溶物を濾別した後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をテトラヒドロフランと水の混合液 (1 : 1) 10 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 0. 86 g とジ-tert-ブチルジカーボネート 1. 15 g を加え室温で 3 時間攪拌した。次いで反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン / 酢酸エチルの混合液を、2/1 ~ 1/1 ~ 1/3 (容量比) と変化させながら溶出した。] にて分離精製し tert-ブチルカーバメート体 1. 13 gを得た。得られた tert-ブチルカーバメート体 1. 13 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、この溶液に 4 N-塩酸 / ジオキサン溶液 4.

6.3 ml を加え、室温で5時間攪拌した。次いで溶媒を減圧留去し、表題化合物 9.24 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

3) 3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミン

5 スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに2) で得られた3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

4) 1-ベンジル-N-[3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに3) で得られた3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.95 (8H, m), 2.17-2.56 (7H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.18-3.42 (3H, m), 3.51 (1H, d, J=13.1 Hz), 3.89 (1H, d, J=12.9 Hz), 7.24-7.40 (5H, m), 7.54-7.63 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=3.95 Hz), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=4.94 Hz)

ESI-MS Found: m/z 449.2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例6

1-ベンジル-N-[3-[スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)]-1-イル]プロピル]-D-プロリンアミドの合成

1) *tert*-ブチル-4-[（トリメチルシリル）オキシ]-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート  
 N-*tert*-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン 10.00 g のジメチルホルムアミド 20 mL 溶液にクロロトリメチルシラン 7.7 mL 及びトリエチルアミン 17 mL を順次加え 80°C にて 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、n-ヘキサン 100 mL で希釈し、n-ヘキサン層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 9/1] にて分離精製し、表題化合物 10.66 g を無色液体として得た。

10 2) N-*tert*-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-ピペリドン  
 1) で得られた*tert*-ブチル-4-[（トリメチルシリル）オキシ]-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート 5.00 g のアセトニトリル 200 mL 溶液に N-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミン-ビス(テトラフルオロボレート) 8.00 g を加え室温にて 4 時間攪拌した。反応液に 5% 食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1] にて分離精製し、表題化合物 2.42 g を無色液体として得た。  
 3) N-ベンジル-3-フルオロ-4-ピペリドン  
 2) で得られた N-*tert*-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-ピペリドン 2.42 g に 4 N-塩酸/メタノール溶液 20 mL を加え、室温にて 16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた塩酸塩をジメチルホルムアミド 30 mL に溶解させ、更にベンズアルデヒド 1.41 g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.06 g を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N-水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 100/1] にて分離精製し、表題化合物 1.02 g を無色アモルファスとして得た。  
 4) 1-ベンジル-3-フルオロ-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]

## ピペリジン-4-オール

2-プロモベンジルアルコール1. 16 g のテトラヒドロフラン30m1溶液を-78°Cに冷却後、n-ブチルリチウム(1. 54N) 7. 5m1をゆっくり滴下し、同温度にて20分攪拌した。この反応液に3)で得られたN-ベンジル-3-フルオロ-4-ピペリドン800mgのテトラヒドロフラン2m1溶液を滴下後、0°Cへ昇温し、同温度で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1]にて分離精製し、表題化合物458mgを無色アモルファスとして得た。

5) 1'-(フェニルメチル)-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)]  
 4) で得られた1-ベンジル-3-フルオロ-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール450mgのクロロホルム10m1溶液にトリエチルアミン0. 60m1、p-トルエンスルホニルクロリド408mg、4-ジメチルアミノピリジン50mgを順次加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1]にて分離精製し、表題化合物389mgを無色アモルファスとして得た。

6) スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)]・塩酸塩  
 5) で得られた1'-(フェニルメチル)-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)]388mgのメタノール20m1溶液に20%パラジウムカーボン80mg、4N-塩酸/メタノール溶液1m1を順次加え、水素雰囲気下室温にて5時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧留去し、表題化合物259mgを無色アモルファスとして得た。

7) 1-ベンジル-N-[3-[スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)]-1-イル]プロピル]-D-プロリンア

ミド

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、6) で得られた3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)] -1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 65-1. 93 (6H, m), 1. 93-2. 06 (1H, m), 2. 18-2. 45 (3H, m), 2. 45-2. 62 (3H, m), 2. 68-2. 78 (1H, m), 3. 00-3. 10 (2H, m), 3. 14-3. 28 (2H, m), 3. 28-3. 45 (1H, m), 3. 46-3. 54 (1H, m), 3. 88 (1H, d, J=12. 6Hz), 4. 53-4. 76 (1H, m), 5. 13 (2H, q, J=12. 0Hz), 6. 99-7. 08 (1H, m), 7. 19-7. 39 (8H, m), 7. 50-7. 62 (1H, m)

15 ESI-MS Found : m/z 452. 2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例7

1-ベンジル-N-[3-スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

20 1) 3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1-アミン  
スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりにスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 (EP 518805号に記載の方法により調製した。) を用いる他  
25 は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。  
2) 1-ベンジル-N-[3-スピロ[6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド  
3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル  
プロパン-1-アミンの代わりに、1) で得られた3-スピロ [6-フルオロイ

ソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] ] -1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.80-2.68 (10H, m), 3.04-3.70 (10H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.42 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.00-7.12 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 8.50-8.58 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 実施例8.

##### 1-ベンジル-N-[3-スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4' -ピペリジン] ] -1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

- 1) 2-プロモ-5-フルオロベンジルアルコール  
15 2-プロモ-5-フルオロトルエン 11. 30 g, N-プロモコハク酸イミド 14. 00 g, アゾビスイソブチロニトリル 948 mg を四塩化炭素 60 ml に溶解し、還流条件下 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、n-ヘキサンで希釈し不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮後、得られた残渣に炭酸カルシウム 15 g、水 50 ml、1, 4-ジオキサン 50 ml を順次加え、還流条件下、二日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、不溶物を濾別した。濾液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を n-ヘキサンで洗浄し、表題化合物 5. 50 gを得た。
- 2) スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4' -(1'-ベンジルピペリジン)]・塩酸塩  
25 1) で得られた 2-プロモ-5-フルオロベンジルアルコール 4. 20 g を 30 ml のテトラヒドロフランに溶解し、-78℃に冷却後、1. 59 M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 28 ml を滴下した。反応液を-78℃で 10 分攪拌後、1-ベンジルピペリドン 4. 0 ml のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を加えた。反応液を室温まで昇温後、この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶

液を加えて反応を停止した。生成物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1】で精製し、粗精製物3. 90 gを得た。得られた粗精製物3. 90 g、塩化p-トルエンスルホニルジメチルアミノピリジン73 mg、トリエチルアミン5. 0 mlをクロロホルムに溶解させ、得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、飽和重曹水溶液を加えて反応を停止させた。生成物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【酢酸エチル/n-ヘキサン=5/1】で精製した。精製物に4. 20 g、ジメチルアミノピリジン73 mg、トリエチルアミン5. 0 mlをクロロホルムに溶解させ、得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、飽和重曹水溶液を加えて反応を停止させた。生成物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【酢酸エチル/n-ヘキサン=5/1】で精製した。精製物に4. 10 N-塩酸/酢酸エチルを加え、析出した白色固体を酢酸エチルで洗浄後、減圧下乾燥して表題化合物2. 10 gを得た。

3)スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩  
2)で得られたスピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-(1'-ベンジルピペリジン)]・塩酸塩2. 10 gをメタノール60 mlに溶解し、水酸化パラジウム200 mgを加え、水素雰囲気下で12時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧下濃縮し表題化合物1. 35 gを得た。

4)1-ベンジル-N-[3-スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド  
20 スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに、3)で得られたスピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 81-2. 68 (10 H, m), 3. 02-3. 71 (10 H, m), 4. 22-4. 32 (1 H, m), 4. 43 (2 H, s), 5. 09 (2 H, s), 7. 00-7. 11 (2 H, m), 7. 21-7. 31 (1 H, m), 7. 42-7. 58 (5 H, m), 8. 49-8. 58 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 452. 2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 9

1-ベンジル-N-[3-スピロ(1H-インден-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

5 1) 3-スピロ(1H-インден-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロパン-1-アミン  
 スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりにスピロ(1H-インден-1, 4'-ピペリジン)・塩酸塩を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物質として得た。

10 2) 1-ベンジル-N-[3-スピロ(1H-インден-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド  
 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに1)で得られた3-スピロ(1H-インден-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (2H, d, J=12.2Hz), 1.69-1.91 (6H, m), 2.16-2.41 (5H, m), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.19-3.27 (2H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=12.9Hz), 3.88 (1H, d, J=12.9Hz), 6.73 (1H, d, J=5.8Hz), 6.80 (1H, d, J=5.8Hz), 7.12-7.40 (9H, m), 7.61 (1H, br s)

ESI-MS Found: m/z 430.3 [M+H]<sup>+</sup>

25

## 実施例 10

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに、2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドを用いる  
他は実施例5に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 62 - 1. 95 (6H, m), 2. 18 - 2. 59 (8H, m), 2. 85 - 3. 02 (4H, m), 3. 5 1.3 - 3. 22 (1H, m), 3. 25 - 3. 39 (2H, m), 3. 47 (1H, d, J = 12. 5 Hz), 3. 92 (1H, d, J = 12. 8 Hz), 6. 77 - 6. 90 (2H, m), 7. 19 - 7. 30 (1H, m), 7. 53 - 7. 62 (1H, m), 7. 74 - 7. 79 (1H, m), 8. 82 - 8. 91 (2H, m)

10 ESI-MS Found : m/z 485. 1 [M+H] +

## 実施例11

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[7-アザイソペンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

1) 2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ニコチン酸  
 窒素雰囲気下、2-プロモ-3-シアノピペリジン10. 00 g 及び1-ベンジル-4-ピペリドン12. 41 g のテトラヒドロフラン300mL溶液を-7 0℃まで冷却後、反応液に1. 54M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液4. 2. 6mLを反応液が-70℃を保つように40分かけて滴下し、その後、-20℃まで昇温し、20分攪拌した。反応液に水200mLを加え室温まで昇温後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水200mLとテトラヒドロフラン100mLに溶解させ、6 N-塩酸30mLを加え反応液を酸性とし、室温で2時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム2.5gを加える事で液性をアルカリ性とし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム/メタノール=100/2〕にて分離精製し、表題化合物6. 82gを得た。

2) 3-オキソスピロ [7-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)イソニコチン酸の代わりに、1)で得られた2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-5-4-イル)ニコチン酸を用いる他は実施例5に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

3) 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[7-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミド

10 スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに2)で得られた3-オキソスピロ[7-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 63-1. 94 (8H, m  
 15 ), 2. 16-2. 58 (7H, m), 2. 91-3. 08 (3H, m), 3.  
 13-3. 44 (3H, m), 3. 49 (1H, d, J=12. 9Hz), 3.  
 94 (1H, d, J=12. 6Hz), 6. 78-6. 89 (2H, m), 7.  
 21-7. 30 (1H, m), 7. 43-7. 49 (1H, m), 7. 63-7.  
 73 (1H, m), 8. 18 (1H, d, J=1. 65Hz), 8. 82-8.  
 20 86 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 485. 2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例12

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[4-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル  
 25 1)-D-プロリンアミドの合成

1) 3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボン酸

窒素雰囲気下、N-メチルピコリンアミド7. 50gのテトラヒドロフラン3

9.0 ml 溶液を -65°Cまで冷却後、反応液に 1.54 M n-ブチルリチウム / ヘキサン溶液 7.8 ml を反応液が -65°Cを保つように 25 分かけて滴下し、-65°Cにて 1 時間攪拌した。次いで 1-ベンジル-4-ピペリドン 1.3. 5.0 g のテトラヒドロフラン 3.0 ml 溶液を反応液が -50°Cを保つように滴下し、-50°Cで 15 分攪拌した。反応液を 30 分かけて 10°Cまで昇温後、2 N-塩酸 9.0 ml を加え、室温にて 1 晚攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて液性をアルカリ性とし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム / メタノール = 1.0 / 1] にて分離精製し、表題化合物 9.64 g を得た。

2) 3-オキソスピロ [4-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] · 塩酸塩

3- (1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) イソニコチン酸の代わりに、1) で得られた 3- (1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボン酸を用いる以外は実施例 5 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

3) 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N- (3- [3-オキソスピロ [4-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロビル) -D-プロリンアミド

20) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] · 塩酸塩の代わりに、2) で得られた 3-オキソスピロ [4-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] · 塩酸塩を用いる他は実施例 2 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.61-1.95 (7H, m), 2.16-2.30 (3H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 2.46-2.61 (4H, m), 2.87-2.99 (3H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.47 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.92 (1H, d, J = 12.6 Hz), 6.78-6.89 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.52-7.58 (2

H, m), 7.79 (1H, d, J=1.31Hz), 8.87-8.90 (1H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   485.2 [M+H] +

### 5 実施例13

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル  
1)-D-プロリンアミドの合成

1) 4-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ニコチン酸

10 窒素雰囲気下、ニコチン酸5.00gのテトラヒドロフラン260m1溶液に  
 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン10.3m1を加え-50℃まで冷却  
 後、反応液に1.54M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液66m1を反応液  
 が-50℃を保つように25分かけて滴下し、-50℃にて1時間攪拌した。更  
 に、1-ベンジル-4-ピペリドン10.00gのテトラヒドロフラン30m1  
 15 溶液を、反応液が-50℃を保つように滴下し、その後-50℃で30分攪拌し  
 た。反応液に水120m1を加え室温まで昇温後、反応液に酢酸エチル100m  
 1を加え水で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、水層を6N-塩酸26m1  
 を加えて液性を酸性とし、室温で5時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム  
 を25g加えて液性をアルカリ性とし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。酢  
 20 酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧  
 留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [はじめにクロロホルム/  
 メタノール=100/1で溶出し、続いてクロロホルム/メタノール=100/2  
 で溶出した。] にて分離精製し、表題化合物5.18gを得た。

2) 3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリ

25 ジン]・塩酸塩

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)イソニコチン酸  
 の代わりに、1) で得られた4-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-  
 4-イル)ニコチン酸を用いる以外は実施例5に準じて反応を行い、表題化合物  
 を淡黄色アモルファスとして得た。

3) 1 - (2, 4-ジフルオロベンジル) -N - (3 - [3-オキソスピロ [5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] ] -1-イルプロビル1) -D-プロリンアミド

スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] · 塩酸塩の代わりに1) で得られた3-オキソスピロ [5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] · 塩酸塩を用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 55 - 1. 94 (8H, m), 2. 13 - 2. 57 (6H, m), 2. 87 - 3. 01 (3H, m), 3. 14 - 3. 63 (5H, m), 3. 92 (1H, d, J = 13. 2Hz), 6. 78 - 6. 90 (2H, m), 7. 18 - 7. 36 (2H, m), 7. 51 - 7. 58 (1H, m), 8. 85 (1H, d, J = 5. 42Hz), 9. 15 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 485. 2 [M+H]<sup>+</sup>

15

#### 実施例14

1 - (2, 4-ジフルオロベンジル) -N - [3-スピロ [7-メチルイソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] ] -1-イルプロビル] -D-プロリンアミドの合成

20 1) 1-ベンジル-4-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルフェニル] ピペリジン-4-オール

窒素雰囲気下、2-プロモ-3-メチル安息香酸5. 33gのテトラヒドロフラン100mlの溶液を0℃まで冷却後、反応液に水素化リチウムアルミニウム3. 00gをゆっくり加え、反応液が0℃を保つように2時間攪拌した。水20mlを徐々に加える事で反応を停止し、その後、飽和ロッセル塩（酒石酸ナトリウムカリウム四水和物）水溶液100mlを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン150mlに溶解させ、この溶液を-78℃まで冷却後、反応液に1. 54M

n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液25m1を滴下し、-78℃を保つように30分攪拌した。その後、1-ベンジル-4-ピペリドン3.79gのテトラヒドロフラン50m1溶液を、反応液が-78℃を保つように滴下し、その後室温まで緩やかに昇温して、更に1.5時間攪拌した。次いで反応液に水を加え、酢酸エチル抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔はじめにn-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出し、続いてクロロホルム/メタノール=4/1で溶出した。〕にて分離精製し、表題化合物を得た。

5 2) N-ベンジルースピロ〔7-メチルイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕  
10 15

1) で得られた1-ベンジル-4-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルフェニル]ピペリジン-4-オール1.58gのクロロホルム10m1溶液にトリエチルアミン1m1、塩化トルエンスルホニル3g及びジメチルアミノピリジン500mgを順次加え、クロロホルム溶液を室温で2時間攪拌した。その後、反応液に水10m1を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1〕にて分離精製し、表題化合物55.9.5mgを得た。

20 3) スピロ〔7-メチルイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕・  
20 塩酸塩

2) で得られたN-ベンジルースピロ〔7-メチルイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕55.9.5mgのメタノール5m1溶液に水酸化パラジウムを20mg加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。水酸化パラジウムを濾別して、濾液を減圧留去し、得られた残渣に4N-塩酸/ジオキサン0.5m1を加えて室温で10分間攪拌した。次いで反応液を濃縮することにより表題化合物464.9mgを淡黄色アモルファスとして得た。

4) 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-[3-スピロ〔7-メチルイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに、2) で得られたスピロ [7-メチルイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

5    $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 61–1. 95 (7H, m)  
     ), 2. 16–2. 58 (11H, m), 2. 82–3. 02 (3H, m), 3.  
     11–3. 21 (1H, m), 3. 22–3. 38 (2H, m), 3. 47 (1  
     H, d, J=12. 9 Hz), 3. 90 (1H, d, J=12. 6 Hz), 5.  
     02 (2H, s), 6. 25–6. 91 (2H, m), 6. 98–7. 09 (2  
 10 H, m), 7. 12–7. 31 (2H, m), 7. 48–7. 58 (1H, m)  
 ESI-MS Found: m/z 484. 2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例15

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-[3-スピロ[7-メチルイソベン  
 15 ゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロ  
リンアミドの合成

2-プロモ-3-メチル安息香酸の代わりに2-プロモ-4-メチル安息香酸を用いる他は実施例14に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

20    $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 63–2. 06 (8H,  
     m), 2. 16–2. 53 (10H, m), 2. 81–3. 00 (3H, m),  
     3. 12–3. 41 (3H, m), 3. 47 (1H, d, J=12. 9 Hz),  
     3. 91 (1H, d, J=12. 9 Hz), 5. 02 (2H, s), 6. 77–  
     6. 90 (3H, m), 7. 08 (2H, m), 7. 19–7. 28 (1H,  
 25 m), 7. 56–7. 66 (1H, m)  
 ESI-MS Found: m/z 484. 2, [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例16

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-[3-スピロ[5-メチルイソベン

ゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

2-プロモ-3-メチル安息香酸の代わりに2-プロモ-5-メチル安息香酸を用いる他は実施例14に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-2.07 (9H, m), 2.14-2.53 (9H, m), 2.31-3.01 (3H, m), 3.12-3.41 (3H, m), 3.47 (1H, d, J=12.5Hz), 3.91 (1H, d, J=12.9Hz), 5.02 (2H, s), 6.78-6.90 (2H, m), 6.93-7.10 (3H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484.3, [M+H]<sup>+</sup>

実施例17

15 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-[3-[3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]]-1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

1) 3-[3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミン

20 スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩(US 3 6 8 6 1 8 6号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

25 2-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]]-1-イルプロピル) -D-プロリンアミド

3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、1)で得られた3-[3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-

アミンを用いる他は実施例 2 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 62-1. 94 (7H, m), 2. 15-2. 30 (3H, m), 2. 31-2. 43 (1H, m), 2. 5 4. 6-2. 58 (4H, m), 2. 86-3. 01 (3H, m), 3. 13-3. 21 (1H, m), 3. 23-3. 40 (2H, m), 3. 47 (1H, d, J = 12. 5Hz), 3. 92 (1H, d, J = 12. 6Hz), 6. 78-6. 90 (2H, m), 7. 19-7. 29 (1H, m), 7. 32-7. 38 (1H, m), 7. 49-7. 61 (2H, m), 7. 62-7. 70 (1H, m), 10 7. 84-7. 91 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484. 4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 18

1-[（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）メチル]-N-[3-ス  
15 ピロ[7-メチルイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]】-1-  
イルプロピル】-D-プロリンアミドの合成

2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに1-メチルイミダゾール-2-カルボキシアルデヒド (J. Med. Chem., 22巻、1399-402頁、(1979年)に記載の化合物) を用いる他は実施例 14 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 21-1. 31 (1H, m), 1. 55-2. 09 (11H, m), 2. 34-2. 72 (7H, m), 2. 89-3. 08 (2H, m), 3. 17-3. 37 (2H, m), 3. 64-3. 78 (1H, m), 3. 83 (3H, s), 4. 23 (1H, d, J = 14. 4Hz), 4. 34-4. 38 (1H, m), 5. 02 (2H, s), 6. 93-7. 38 (6H, m)

ESI-MS Found: m/z 452. 3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 19

1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-プロリンアミドの合成

- 1) 2-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン  
5 2-(3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン  
250mgとスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩390mgのメタノール4ml溶液に、0.3M水素化シアノホウ素ナトリウム-1/2塩化亜鉛メタノール溶液11.5mlを加え、環流条件下10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に1N-塩酸5mlを注意深く加え、  
10 水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、析出した固体を少量のクロロホルムで洗浄して、表題化合物334mgを粗生成物として得た。
- 2) 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-アミン  
15 2-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン-1-イル]プロビル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの代わりに  
1) で得られた2-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を得た。
- 20 3) 1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-プロリンアミド  
3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに2) で得られた3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-アミンを用いる他  
25 は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。  
1H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98-1.10(3H, m), 1.19-1.35(2H, m), 1.41-2.05(6H, m), 2.12-2.45(3H, m), 2.48-2.88(5H, m), 3.00-3.11(1H, m), 3.15-3.56(4H, m), 3.82-3.94(1

H, m), 5.03-5.11 (2H, m), 7.16-7.62 (10H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   448.4 [M+H] +

## 5 実施例 20

1-ベンジル-N-[（1R,S,3S,R）-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-D-プロリンアミド及び1-ベンジル-N-[（1R,S,3R,S）-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン-1-イルシクロペンチル]-D-プロリン

### 10 アミドの合成

- 1) 1-tert-ブチルジメチルシロキシシクロペンタン-3-オール  
1, 3-シクロペンタンジオール 1.00 g のジメチルホルムアミド 80 mL 溶液を 0°C に冷却し、イミダゾール 750 mg、tert-ブチルクロロジメチルシリジン 1.43 g を順次加え、室温まで昇温し同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1] にて分離精製し、表題化合物 926 mg を無色液体として得た。
- 2) 3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン  
20 1) で得られた 1-tert-ブチルジメチルシロキシシクロペンタン-3-オール 920 mg のジメチルスルホキシド 20 mL 溶液にトリエチルアミン 4.7 mL、サルファトリオキシド-ピリジン複合体 3.4 g のジメチルスルホキシド 5 mL 溶液を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1] にて分離精製し、表題化合物 766 mg を無色液体として得た。
- 3) 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンタノール

2) で得られた、3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン 760 mg のメタノール 10 ml 溶液にスピロ [イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩 900 mg、0.3 M シアノ水素化ホウ素ナトリウム-1/2 塩化亜鉛メタノール溶液 16.7 ml を順次加え、室温にて 14 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に 1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた粗生成物に 5N-塩酸 10 ml を加え、室温にて 10 時間攪拌した。次いで反応液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液を注意深く加えて液性をアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 100/1] にて分離精製し、表題化合物 390 mg を無色アモルファスとして得た。

4) 3-スピロ [イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミン

3) で得られた 3-スピロ [イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンタノール 380 mg のクロロホルム 10 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.39 ml、塩化メタンスルホニル 0.16 ml を順次加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた粗生成物をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解させ、この溶液にアジ化ナトリウム 182 mg を加え、80°C にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた粗生成物をテトラヒドロフラン 8 ml、水 1 ml 混合液に溶解させた後、この溶液にトリフェニルホスフィン 600 mg を加え、85°C にて 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、この反応液に 1N-塩酸を加えて液性を酸性にし、反応液をクロロホルムで洗浄後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした。この反応混合物をクロロホルムで抽出後、クロロホルム層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 330 mg を無色アモルファスとして得た。

5) 1-ベンジル-N-[ (1R S, 3S R) -3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルシクロペンチル] -D-プロリ  
5 アミド及び1-ベンジル-N-[ (1R S, 3R S) -3-スピロ [イソベン  
ソフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン-1-イルシクロペンチル] -D-ブ  
ロリンアミド

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イル  
10 プロパン-1-アミンの代わりに4) で得られた3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルシクロペンチルアミンを用いる  
他は実施例1に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラ  
フィー [クロロホルム/メタノール=20/1] で分離精製し、低極性画分より  
便宜上 (1R S, 3S R) 体を、高極性画分より便宜上 (1R S, 3R S) を得  
た。ここで (1R S, 3S R) 及び (1R S, 3R S) は、その立体構造が特定  
15 されていないために、暫定的につけたものである。従って、表題化合物の (1R  
S, 3S R) 体が (1R S, 3R S) 体である場合があり、その場合は、表題化  
合物の (1R S, 3R S) 体が (1R S, 3S R) 体となる。以下において、同  
様である。

1-ベンジル-N-[ (1R S, 3S R) -3-スピロ [イソベンゾフラン-1  
20 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルシクロペンチル] -D-プロリンアミ  
ド

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 35-2. 10 (12H,  
m), 2. 15-2. 45 (5H, m), 2. 60-2. 77 (1H, m), 2.  
86-3. 08 (3H, m), 3. 18 (1H, dd, J=5. 0, 10. 1 H  
25 z), 3. 44-3. 63 (1H, m), 3. 79-3. 88 (1H, m), 4.  
10-4. 33 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 02-7. 60 (1  
0H, m)

ESI-MS Found: m/z 460. 3 [M+H]<sup>+</sup>

1-ベンジル-N-[ (1R,S, 3R,S) -3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン-1-イルシクロペンチル] -D-プロリンアミド  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 33-2. 30 (14H, m), 2. 34-2. 48 (3H, m), 2. 72-3. 01 (3H, m), 3. 5 02-3. 11 (1H, m), 3. 18 (1H, dd, J=5. 3, 10. 2 Hz), 3. 52 (1H, d, J=12. 9 Hz), 3. 79 (1H, d, J=12. 9 Hz), 4. 17-4. 32 (1H, m), 5. 08 (2H, s), 7. 10-7. 39 (10H, m)  
ESI-MS Found : m/z 460. 3 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 実施例 21

1-ベンジル-N-[3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン]-1-イルブチル] -D-プロリンアミドの合成

15 1) 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン]-1-イルブタン酸エチルエステル  
スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] 500 mg のジメチルホルムアミド 4 ml 溶液にエチル 4, 4, 4-トリフルオロクロロトネート 667 mg、炭酸カリウム 730 mg を順次加え、100°C にて 30 分攪拌した。

20 反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 30/1] にて分離精製し、表題化合物 558 mg を無色アモルファスとして得た。

2) 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン]-1-イルブタン-1-オール  
1) 得られた 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン]-1-イルブタン酸エチルエステル 550 mg のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム 70 mg を加え、0°C にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-水酸化ナトリウム

ム水溶液を注意深く加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [n-ヘキサン／酢酸エチル=5／1] にて分離精製し、表題化合物 414 mg を無色アモルファスとして得た。

5 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-アジド  
2) で得られた 1-ヒドロキシ-3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-2  
00 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 500  
10 mg、40%ジエチルアゾジカルボキシレート／トルエン溶液 0.76 ml、ジ  
フェニルホスホリルアジド 262 mg を順次加え、0℃にて 1.5 時間攪拌した。  
次いで反応液に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢  
酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分  
取用薄層クロマトグラフィー [n-ヘキサン／酢酸エチル=3／1] にて分離精  
15 製し、表題化合物 168 mg を無色アモルファスとして得た。

4) 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-アミン  
3) で得られた 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾ  
フラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-アジド 160  
20 mg と 10%パラジウムカーボン 40 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に懸濁・  
溶解し、メタノール 20 ml で希釈し、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。  
反応液を濾過した後、濾液を減圧留去し、表題化合物 158 mg を無色アモル  
ファスとして得た。

5) 1-ベンジル-N-[3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イ  
ソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-ブ  
ロリンアミド  
3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
ブタン-1-アミンの代わりに、4) で得られた 3-(4, 4, 4-トリフル  
オロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-

1-イルブタン-1-アミンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1 H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 64-1. 99 (9H, m), 2. 18-2. 34 (1H, m), 2. 36-2. 48 (1H, m), 2. 5 62-2. 72 (1H, m), 2. 75-2. 94 (2H, m), 2. 95-3. 14 (2H, m), 3. 20-3. 45 (4H, m), 3. 57 (1H, d, J = 12. 9 Hz), 3. 84 (1H, d, J = 12. 9), 5. 07 (2H, s), 7. 03-7. 16 (1H, m), 7. 17-7. 39 (8H, m), 7. 40-7. 51 (1H, m)

10 ESI-MS Found : m/z 502. 2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例22

### 1-ベンジル-N-[2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

15 1) 1-アミノ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-2-オール  
 2-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン 535 mg 及びスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] 500 mg のジオキサン 5 mL の溶液を環流条件下、12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表題化合物 1. 02 g を粗生成物として得た。

2) 1-ベンジル-N-[2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

25 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、1) で得られた1-アミノ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-2-オールを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 70-2. 34 (1H, m), 2. 35-2. 48 (2H, m), 2. 59-2. 79 (1H, m), 2. 91-3. 36 (5H, m), 3. 39-3. 74 (3H, m), 3. 82-3. 93 (1H, m), 4. 20-4. 40 (1H, m), 5. 02-5. 11 (2H, m), 7. 15-7. 44 (9H, m)

ESI-MS Found : m/z 450. 1 [M+H] +

### 実施例23

1 - ベンジル - N - (トランス - 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 10 4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロヘキシル) - D - プロリンアミド及び 1 - ベンジル - N - (シス - 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロヘキシル) - D - プロリンアミドの合成

1 - (tert - プトキシカルボニル) - 3 - ピロリドンの代わりに 1 - (tert - プトキシカルボニル) - 4 - ピペリドンを用いる他は、実施例20に準じて反応 15 を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロホルム / メタノール = 9 / 1] にて分離精製し、高極性画分より便宜上トランス体を、低極性画分より便宜上シス体を得た。ここでトランス及びシスの名称は、その立体構造が特定されていないために、暫定的につけたものである。

1 - ベンジル - N - (トランス - 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 20 4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロヘキシル) - D - プロリンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 03-2. 55 (18H, m), 2. 59-2. 93 (4H, m), 2. 96-3. 08 (2H, m), 3. 12-3. 23 (1H, m), 3. 42-3. 53 (1H, m), 3. 57-3. 90 (2H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 10-7. 43 (9H, m)

25 ESI-MS Found : m/z 474. 3 [M+H] +

1 - ベンジル - N - (シス - 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロヘキシル) - D - プロリンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 40-2. 51 (18H,

m) , 2. 54-2. 71 (2H, m), 2. 75-2. 92 (2H, m), 3. 01-3. 28 (2H, m), 3. 44-3. 56 (1H, m), 3. 88-4. 10 (2H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 10-7. 39 (9H, m), 7. 62-7. 75 (1H, m)

5 E S I - M S   F o u n d : m/z   474. 3 [M+H] +

#### 実施例 24

##### 1-ベンジル-N-[2-フルオロ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

10 1) 2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-(tert-ブトキシカルボニルアミン)スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] 1. 80 g, N-(2, 3-エポキシプロピルタルイミド) 2. 03 g を 1, 4-ジオキサン 20 mL に 溶解し、125°C にて 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣にヒドラジン 1 水和物 1. 8 mL、エタノール 80 mL を順次加え、80°C で 6 時間攪拌した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣を、クロロホルムで希釈した。更に濾過、濃縮を繰り返して得られた残渣に、1, 4-ジオキサン 40 mL、水 40 mL、トリエチルアミン 2. 6 mL を順次加え、0°C に冷却後 tert-ブチルジカルボネート 2. 40 g 加えた。この混合液を 1 時間攪拌して得られた生成物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 20/1] で精製し、表題化合物 1. 9 gを得た。

2) 2-フルオロ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-(tert-ブトキシカルボニルアミン)

25 1) 得られた 2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-(tert-ブトキシカルボニルアミン) 210 mg を 塩化メチレン 5. 0 mL、ピリジン 0. 25 mL の混合溶媒に溶解し、この混合液に 0°C にてジエチルアミノサルファートリフルオライド 0.

1 6 ml を滴下した。反応混合物を室温まで昇温して2時間攪拌後、飽和重曹水を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー[酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1]で精製し、表題化合物2 5 0 mgを得た。

3) 2-フルオロ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン・2塩酸塩  
 2) で得られた2-フルオロ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-(tert-ブトキシカルボニルアミン)を1. 5 ml の4N-塩酸/ジオキサン溶液に溶解し、得られた溶液を2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮して、表題化合物2 0 mgを得た。  
 4) 1-ベンジル-N-[2-フルオロ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド  
 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、3) で得られた2-フルオロ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン・2塩酸塩を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 85-2. 70 (8H, m), 3. 28-3. 78 (10H, m), 4. 28-4. 52 (3H, m), 4. 90-5. 38 (3H, m), 7. 20-7. 38 (4H, m), 7. 41-7. 61 (5H, m), 8. 79 (1H, t, J=8. 7Hz)  
 ESI-MS Found: m/z 452. 2 [M+H]<sup>+</sup>

## 25 実施例25

1-ベンジル-N-(1, 1-ジメチル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドンの代わりにtert-ブチ

ルー 1, 1-ジメチル-3-オキソプロピルカルバメート (WO 96/2299  
7号に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例 20 に準じて反応を行  
い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 29 (3H, s), 1. 3  
5 3 (3H, s), 1. 76-2. 05 (10H, m), 2. 15-2. 45 (6  
H, m), 2. 86 (2H, br d, J=10Hz), 3. 05 (2H, m),  
3. 48 (1H, d, J=15Hz), 3. 86 (1H, d, J=15Hz),  
5. 06 (2H, s), 7. 08-7. 41 (9H, m)  
ESI-MS Found : m/z 462. 3 [M+H] +

10

## 実施例 26

N-[(1, 1-ジメチル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-  
ビペリジン]-1-イルプロピル)-1-[ (1-メチル-1H-イミダゾー  
ル-2-イル) メチル]-D-プロリンアミドの合成

15 ベンズアルデヒドの代わりに1-メチルイミダゾール-2-カルボキシアルデ  
ヒドを用いる他は実施例 25 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモル  
ファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 30 (3H, s), 1. 3  
3 (3H, s), 1. 72-2. 03 (11H, m), 2. 12-2. 60 (5  
20 H, m), 2. 88 (2H, br s), 3. 08 (2H, m), 3. 66 (3H,  
s), 3. 68 (1H, m), 3. 86 (1H, d, J=15Hz), 5. 06  
(2H, s), 6. 82 (1H, s), 6. 95 (1H, s), 7. 08-7.  
50 (4H, m)

ESI-MS Found : m/z 466. 3 [M+H] +

25

## 実施例 27

1-[ (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル]-N-[1-メ  
チル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ビペリジン]-1-  
イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

tert-ブチル-1, 1-ジメチル-3-オキソプロピルカルバメートの代わりにtert-ブチル-1-メチル-3-オキソプロピルカルバメート (J. Prakt. Chem. / Chem. - Ztg., 339巻(1), 96-97頁, (1997年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は、実施例25に準じて

5 反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 10-1. 20 (3H, m), 1. 65-2. 25 (9H, m), 2. 26-2. 90 (9H, m), 3. 10-3. 23 (2H, m), 3. 67-3. 95 (4H, m), 4. 03 (2H, s), 5. 06 (2H, s), 6. 82-7. 50 (6H, m)

10 ESI-MS Found : m/z 452. 3 [M+H] +

### 実施例28

#### 1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]ピペリジン-2-カルボキサミドの合成

15 N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペリジンカルボン酸を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 40-1. 90 (8H, m), 1. 92-2. 13 (4H, m), 2. 30-2. 55 (4H, m), 2. 78-3. 00 (4H, m), 3. 18 (1H, d, J=13. 5Hz), 3. 22-3. 37 (1H, m), 3. 42-3. 55 (2H, m), 3. 88 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 06 (2H, s), 7. 00-7. 06 (1H, m), 7. 15-7. 40 (9H, m)

ESI-MS Found : m/z 448. 3 [M+H] +

25

### 実施例29

#### (4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-4R-ヒドロキシ-D-プロリン (J. Med. Chem., 34巻(9), 2787-97頁、(1991年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモル

5 ファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 72-1. 88 (4H, m), 1. 90-2. 22 (3H, m), 2. 40-2. 80 (7H, m), 2. 96-3. 46 (6H, m), 3. 61 (1H, d, J=13. 2Hz), 3. 89 (1H, d, J=13. 2Hz), 4. 34 (1H, t, J=4. 5Hz), 10 5. 06 (2H, s), 7. 10-7. 38 (9H, m), 7. 75-7. 85 (1H, brs)

ESI-MS Found : m/z 450. 2 [M+H] +

### 実施例30

15 1-ベンジル-N-[3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロピル]-L-プロリンアミドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを用いる他は実施例9に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

20 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 35 (2H, d, J=12. 2Hz), 1. 71-1. 91 (5H, m), 2. 15-2. 43 (6H, m), 2. 51 (2H, t, J=6. 9Hz), 2. 98-3. 09 (3H, m), 3. 19-3. 40 (3H, m), 3. 52 (1H, d, J=13. 2Hz), 3. 90 (1H, d, J=3. 9Hz), 6. 74 (1H, d, J=5. 6Hz), 25 6. 81 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 17-7. 38 (9H, m), 7. 63 (1H, brs)

ESI-MS Found : m/z 430. 3 [M+H] +

### 実施例31

(4 S) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドの合成

N - (tert - プトキシカルボニル) - D - プロリンの代わりに N - (tert - プトキシカルボニル) - (4 S) - ヒドロキシ - D - プロリンを用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 70 - 1. 78 (4H, m), 1. 93 - 2. 07 (3H, m), 2. 21 - 2. 31 (1H, m), 2. 35 - 2. 80 (5H, m), 2. 81 - 2. 89 (2H, m), 3. 18 - 3. 10 4. 0 (3H, m), 3. 54 (1H, t, J = 8. 2 Hz), 3. 63 (1H, d, J = 13. 0 Hz), 3. 91 (1H, d, J = 13. 0 Hz), 4. 33 - 4. 39 (1H, m), 5. 05 (2H, s), 7. 02 - 7. 05 (1H, m), 7. 20 - 7. 38 (8H, m), 7. 53 - 7. 59 (1H, m)  
ESI - MS Found : m/z 450. 3 [M + H] +

15

## 実施例 3 2

1 - ベンジル - N - [3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イル] プロピル] - (2 S) - アゼチジンアミドの合成

N - (tert - プトキシカルボニル) - D - プロリンの代わりに (2 S) - N - (tert - プトキシカルボニル) - 1, 2 - アゼチジンカルボン酸を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 8 - 2. 12 (8H, m), 2. 33 - 2. 50 (4H, m), 2. 80 - 3. 75 (9H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 00 - 7. 45 (10H, m)  
ESI - MS Found : m/z 420. 2 [M + H] +

## 実施例 3 3

(4 S) - 1 - ベンジル - 4 - メトキシ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドの合成

ドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メトキシ-D-プロリン(WO 92/18156号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、

5 表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 66 - 2. 03 (8H, m), 2. 28 - 2. 53 (5H, m), 2. 78 - 2. 89 (2H, m), 3. 17 - 3. 60 (5H, m), 3. 27 (3H, s), 3. 82 - 3. 95 (2H, m), 5. 06 (2H, s), 6. 98 - 7. 05 (1H, m), 7. 10 6 - 7. 39 (8H, m), 7. 48 - 7. 56 (1H, br s)

ESI-MS Found : m/z 464.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例34

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサミドの合成

1) N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 5-デヒドロ-DL-プロリン DL-デヒドロプロリン 2. 00 g のテトラヒドロフラン溶液 25mL に 4 N-水酸化ナトリウム水溶液 5mL、tert-ブトキシジカーボネート 3. 50 g を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 6 N-塩酸により中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して表題化合物 4. 0 g を得た。

2) 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりに 1) で得られた N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 5-ジヒドロ-DL-プロリンを用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 74 - 1. 79 (4H, m)

), 1. 85-2. 10 (4H, m), 2. 40-2. 65 (3H, m), 2. 88 (2H, br s), 3. 20-3. 48 (3H, m), 3. 70 (2H, m), 3. 96 (1H, d, J=12Hz), 4. 18 (1H, br s), 5. 08 (2H, s), 5. 80 (2H, dd, J=2, 9Hz), 6. 80-7. 65 3 (7H, m)

ESI-MS Found : m/z 468. 2 [M+H] +

### 実施例 35

(4S)-1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-(3-10スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

N-(tert-ブトキカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-D-プロリンを用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 74-1. 81 (5H, m), 1. 94-2. 08 (3H, m), 2. 22-2. 32 (1H, m), 2. 36-2. 54 (5H, m), 2. 80-2. 89 (2H, m), 3. 19-3. 42 (3H, m), 3. 51 (1H, t, J=8. 3Hz), 3. 59 (1H, d, J=12. 8Hz), 3. 95 (1H, d, J=12. 8Hz), 4. 32-4. 40 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 81-6. 91 (2H, m), 7. 07-7. 10 (1H, m), 7. 20-7. 28 (3H, m), 7. 58-7. 62 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 486. 2 [M+H] +

### 25 実施例 36

(4R)-4-(アセトキシ)-1-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

実施例31で得られた化合物50mg、酢酸13ml、トリフェニルホスフィ

ン3.2 mgをテトラヒドロフランに溶解させ、この溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート2.5 mLを加え、室温にて12時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム/メタノール=50/1〕にて分離精製し、表題化合物17.6 mgを白色固体として得た。

5     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.70–1.82 (4H, m), 1.94–2.10 (3H, m), 1.96 (3H, s), 2.12–2.32 (1H, m), 2.38–2.70 (6H, m), 2.82–2.95 (2H, m), 3.08–3.16 (1H, m), 3.20–3.42 (3H, m), 3.51 (1H, d, J=12.9 Hz), 3.90 (1H, d, J=12.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.15–5.62 (1H, m), 7.05–7.13 (1H, m), 7.17–7.40 (8H, m), 7.52–7.62 (1H, m)

ESI-MS   Found : m/z   492.2 [M+H]<sup>+</sup>

### 15 実施例37

(4S)-4-(アセチルアミノ)-1-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベントソフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

実施例29で得られた化合物13 mgのテトラヒドロフラン溶液0.3 mLに  
窒素雰囲気下、トリエチルアミン6.2 mL、塩化メタンスルホニル3.4 mL  
を順次加え室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで  
抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を留去した後、得られた残渣をジメチルホルムアミド0.3 mLで溶解した。  
その溶液に窒素雰囲気下、アジ化ナトリウム11.3 mg、ヨウ化ナトリウム1  
mgを加えた後、80°Cにて2時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで  
抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を留去した後減圧乾燥して得られた残渣を、含水(10%)テトラヒドロフ  
ラン0.3 mLに溶解した。この混合溶液に、窒素雰囲気下室温で、トリフェニ  
ルホスフィン10 mgを加えた後、70°Cにて1時間攪拌した。反応液に水を加

えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣を無水酢酸 1 mL 及びピリジン 2 mL の混合溶液に溶解し、この混合溶液を室温で 1 時間攪拌した。無水酢酸、ピリジンを減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 10/1] にて分離精製し、表題化合物 1. 8 mg を得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 81 – 1. 85 (8 H, m), 1. 90 – 3. 35 (12 H, m), 2. 62 (3 H, s), 3. 60 – 3. 85 (2 H, m), 4. 45 – 4. 55 (1 H, m), 5. 07 (2 H, s), 5. 32 – 5. 40 (1 H, m), 7. 10 – 7. 60 (9 H, m)  
ESI-MS Found: m/z 491. 2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 38

(4R) - 1 - ベンジル - 4 - (メチルスルフォニル) - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドの合成

実施例 31 で得られた化合物 6.5 mg のテトラヒドロフラン溶液 1 mL に氷冷下にてトリエチルアミン 0. 048 mL、塩化メタンスルホニル 0. 014 mL を順次加え、15 分間攪拌した。析出物を濾別し、濾液を減圧留去して得られた残渣を、ジメチルホルムアミド 1 mL に溶解させた。この溶液にナトリウムチオメチレート 3.0 mg を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をアセトニトリル溶液 1 mL 溶解させ、次いで蒸留水 1 mL、モルホリン - N - オキシド 7.7 mg を順次加え、四酸化オスミウム 2.0 mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム 8.0 mg を加えて 30 分間攪拌後、反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 10/1] にて分離精製し表題化合物 2.1. 2 mg を淡黄色固体として得た。

100

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.73-1.85 (8H, m), 2.00 (2H, m), 2.35-2.62 (4H, m), 2.68-2.85 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.28-3.60 (5H, m), 3.99 (1H, d, J=16.0Hz), 5.06 (2H, s), 7.10-5.74 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 512.2 [M+H] +

### 実施例39

(4R)-1-ベンジル-4-フルオロ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

実施例31で得られた化合物71mgのジクロロメタン溶液1mlに氷冷下ジエチルアミノサルファートリフルオリド0.043mlを加え、30分間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【クロロホルム/メタノール=10/1】にて分離精製し、表題化合物14.0mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.70-1.80 (5H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.35-2.50 (6H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.85 (2H, brs), 3.10-3.99 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.00-7.50 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 452.3 [M+H] +

### 実施例40

1-ベンジル-4-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

実施例31で得られた化合物99mgのジメチルスルホキシド溶液0.24mlにトリエチルアミン0.31ml、サルファートリオキシド-ピペリジン錯体74mgを順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロ

ホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=15/1] にて分離精製し、表題化合物 8 3. 5 mg を無色油状物質として得た。

5     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 71 – 2. 10 (7 H, m), 2. 35 – 2. 55 (5 H, m), 2. 80 – 2. 90 (3 H, m), 2. 87 (1 H, d, J=12 Hz), 3. 30 – 3. 61 (6 H, m), 5. 05 (2 H, s), 6. 95 (1 H, d, J=6 Hz), 7. 27 – 7. 40 (7 H, m), 7. 62 (1 H, br s)

10    ESI-MS   Found : m/z 448. 3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 4 1

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-メチル-N-(3-スピロ[イソペンゾフラン-1(3 H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

15    実施例 4 0 で得られた化合物 4 2 mg のテトラヒドロフラン溶液 1 ml に、氷冷下メチルマグネシウムプロミド/テトラヒドロフラン溶液 (1 mol/1) 0. 113 ml を加え、2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=9/1] にて分離精製し、表題化合物 1 1. 1 mg を無色油状物質として得た。

20     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 75 (3 H, s), 1. 70 – 2. 10 (10 H, m), 2. 30 – 2. 50 (4 H, m), 2. 64 (1 H, d, J=9 Hz), 2. 84 (1 H, br s), 3. 05 (1 H, d, J=9 Hz), 3. 22 – 3. 40 (2 H, m), 3. 65 (2 H, m), 3. 91 (1 H, d, J=12 Hz), 5. 07 (2 H, s), 7. 05 – 7. 60 (9 H, m)

ESI-MS   Found : m/z 464. 3 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 4 2

(4 R) - 4 - (アセチルアミノ) - 1 - ベンジル - N - (3 - スピロ [イソペ  
ンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロ

5 リンアミドの合成

出発物質として (4 R) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドの代わりに、実施例 3 1 で得られた (4 S) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H),  
10 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドを用いる他は、  
実施例 3 7 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 81 - 1. 85 (8H, m), 1. 90 - 3. 35 (12H, m), 2. 62 (3H, s), 3. 60 - 3. 85 (2H, m), 4. 45 - 4. 55 (1H, m), 5. 07 (2H, s),  
15 5. 32 - 5. 40 (1H, m), 7. 10 - 7. 60 (9H, m)  
ESI-MS Found : m/z 491. 2 [M+1] +

## 実施例 4 3

1 - ベンジル - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1  
20 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドの合  
成

実施例 4 0 で得られた化合物 3.8 mg のジクロロメタン溶媒 2 mL に、室温にてジエチルアミノサルファートリフルオリド 0.068 mL を加え、7 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム / メタノール = 15 / 1] にて分離精製し、表題化合物 1.4. 4 mg を無色固体として得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 74 - 1. 79 (4H, m), 1. 99 (2H, d t, J = 2, 9 Hz), 2. 25 - 2. 90 (11H,

m) , 3. 35-3. 55 (4H, m), 3. 94 (1H, d, J=12Hz),  
 5. 06 (2H, s), 7. 00-7. 55 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 470. 3 [M+H] +

5 実施例 4 4

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-N-(3-スピロ[イソベ  
 ンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロ  
 リンアミドの合成

(4S)-1-ベンジル-4ヒドロキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの代わりに、実施例35で得られた(4S)-1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4ヒドロキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドを用いる他は実施例40に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ: 1. 74-1. 81 (7H, m), 1. 93 (1H, t, J=15Hz), 2. 35-2. 62 (5H, m), 2. 85-2. 91 (3H, m), 3. 32-3. 60 (5H, m), 4. 09 (1H, d, J=15Hz), 5. 06 (2H, s), 6. 86-7. 30 (6H, m), 7. 60 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 484. 1 [M+H] +

実施例 4 5

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
 プロピル)-D-プロリンアミドの合成

1-ベンジル-4-オキソ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの代わりに実施例44で得られた1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-

イルプロピル] -D-プロリンアミドを用いる他は、実施例41に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 36 (3H, s, Me),  
 1. 77-1. 90 (5H, m), 2. 04 (2H, br t, J=15Hz),  
 5 2. 12-2. 55 (6H, m), 2. 63 (1H, d, J=12Hz), 2.  
 90 (3H, m), 3. 31 (2H, m), 3. 60 (2H, m), 3. 95  
 (1H, d, J=12Hz), 5. 07 (2H, m), 6. 83-7. 65 (7  
 H, m)

ESI-MS Found : m/z 500.2 [M+H] +

10

#### 実施例46

(4R)-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

15 (4S)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの代わりに、実施例35で得られた(4S)-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドを用いる他は実

20 施例39に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 70-1. 83 (4H, m), 1. 90-2. 10 (3H, m), 2. 34-2. 51 (5H, m), 2. 86 (2H, br d, J=12Hz), 3. 10-3. 99 (9H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 78-7. 59 (7H, m)

25 ESI-MS Found : m/z 488.2 [M+H] +

#### 実施例47

1-(2,4-フルオロベンジル)-4,4-ジフルオロ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-

D-プロリンアミドの合成

1-ベンジル-4-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミド 1-ベンジル-4-オキソ-の代わりに実施例4-4で得られた1-(2, 4-フルオロベニジル)-4-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドを用いる他は実施例4-3に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.78 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.20-2.95 (8H, m), 3.20-3.45 (3H, m), 3.50 (1H, d, J=12Hz), 3.95 (1H, d, J=12Hz), 5.07 (2H, s), 6.80-7.59 (8H, m)

ESI-MS Found: m/z 506 [M+H] +

## 実施例4-8

15 N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに5-チアゾールカルボキシアルデヒド (Synthesis, (11), 998-1001頁、(1987年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.65-2.13 (9H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.34-2.55 (5H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.07-3.44 (4H, m), 3.75 (1H, d, J=13.5Hz), 3.92 (1H, d, J=13.5Hz), 5.07 (2H, s), 7.06-7.14 (1H, m), 7.17-7.34 (3H, m), 7.46-7.55 (1H, m), 8.48 (2H, d, J=7.5Hz)

ESI-MS Found: m/z 441.2 [M+H] +

## 実施例 4 9

1 - (イソチアゾール-4-イルメチル) -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-イソチアゾールカルボキシアルデヒド (Synth. Commun., 25 (9), 1383-9頁、(1995年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は、実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 65-2. 12 (9H, m), 2. 14-2. 30 (1H, m), 2. 36-2. 56 (5H, m), 2. 83-2. 97 (2H, m), 3. 06-3. 16 (1H, m), 3. 22-3. 42 (3H, m), 3. 86 (1H, d, J=14. 2Hz), 4. 06 (1H, d, J=14. 2), 5. 07 (2H, s), 7. 08-7. 15 (1H, m), 15 7. 18-7. 31 (3H, m), 7. 45-7. 54 (1H, m), 7. 74 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 441. 2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 5 0

20 1 - [ (6-メトキシピリジン-2-イル) メチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに6-メトキシ-2-ピリジンカルボキシアルデヒド (J. Org. Chem., 55巻 (1), 69-73頁、(1990年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 58-2. 08 (9H, m), 2. 16-2. 57 (6H, m), 2. 75-2. 90 (2H, m), 3. 06-3. 15 (1H, m), 3. 16-3. 41 (3H, m), 3. 60 (1

H, d, J=13.5 Hz), 3.86 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.94 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.06-7.13 (1H, m), 7.17-7.30 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.2, 5.8.2 Hz), 7.88-7.98 (1H, m),  
 5 ESI-MS Found: m/z 465.3 [M+H] +

## 実施例 5 1

N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに5-ピリミジンカルボキシアルデヒド (Synth. Commun., 24巻(2), 253-6頁、(1994年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を  
 15 淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.04 (9H, m), 2.2-2.54 (6H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.19-3.32 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.91 (1H, d, J=13.5 Hz), 5.06 (2H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.17-7.29 (3H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 8.71 (2H, s), 9.16 (1H, s),  
 20 ESI-MS Found: m/z 436.3 [M+H] +

## 実施例 5 2

1-[ (2-メトキシピリジン-3-イル) メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒ

ド (J. Org. Chem., 53巻(7), 1367-71頁、(1988年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 64-2. 05 (9H, m), 2. 16-2. 52 (6H, m), 2. 78-2. 89 (2H, m), 2. 91-3. 00 (1H, m), 3. 12-3. 26 (2H, m), 3. 37-3. 52 (2H, m), 3. 89 (1H, d, J=13. 2), 4. 01 (3H, s), 5. 06 (2H, s), 6. 86-6. 92 (1H, m), 7. 01-7. 10 (1H, m), 7. 16-7. 30 (3H, m), 7. 46-7. 53 (1H, m), 7. 78-7. 87 (1H, m), 8. 08-8. 12 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 465. 3 [M+H] +

### 実施例53

1-[ (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン]-1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド (J. Heterocycl. Chem., 9巻(1), 165-6頁、(1972年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 65-2. 09 (9H, m), 2. 14-2. 59 (6H, m), 2. 83-2. 94 (2H, m), 2. 95-3. 04 (1H, m), 3. 10-3. 19 (1H, m), 3. 20-3. 39 (3H, m), 3. 89 (1H, d, J=12. 7Hz), 5. 05 (2H, s), 6. 22-6. 30 (1H, m), 7. 07-7. 42 (7H, m), 8. 54-8. 64 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 451. 3 [M+H] +

### 実施例54

1 - (1 - フェニルエチル) - N - [3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル] - D - プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにアセトフェノンを用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

5     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 35 (3H, d, J = 6. 9 Hz), 1. 55 - 1. 72 (2H, m), 1. 74 - 2. 20 (8H, m), 2. 23 - 2. 37 (1H, m), 2. 41 - 2. 63 (4H, m), 2. 80 - 3. 01 (3H, m), 3. 32 - 3. 44 (3H, m), 3. 57 - 3. 67 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 08 - 7. 39 (9H, m), 7. 10    6. 7 - 7. 87 (1H, m)

ESI-MS   Found : m/z   448. 2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 5 5

1 - (2 - フルオロベンジル) - N - [3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル] - D - プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに 2 - フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

15     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 55 - 2. 10 (10H, m), 2. 15 - 2. 64 (5H, m), 2. 86 - 3. 06 (3H, m), 3. 15 - 3. 43 (3H, m), 3. 45 - 3. 52 (1H, m), 3. 97 (1H, d, J = 13. 2 Hz), 5. 06 (2H, s), 7. 00 - 7. 40 (8H, m), 7. 65 - 7. 74 (1H, br s)

ESI-MS   Found : m/z   452. 2 [M+H]<sup>+</sup>

25    実施例 5 6

1 - (3 - フルオロベンジル) - N - [3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル] - D - プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに 3 - フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

110

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 63-2. 10 (10H, m), 2. 17-2. 55 (5H, m), 2. 82-2. 94 (2H, m), 3. 03-3. 11 (1H, m), 3. 17-3. 31 (2H, m), 3. 22-3. 46 (1H, m), 3. 47-3. 53 (1H, m), 3. 87 (1H, d, J = 13. 2Hz), 5. 06 (2H, s), 6. 90-7. 10 (4H, m), 7. 17-7. 35 (4H, m), 7. 50-7. 60 (1H, brs)

ESI-MS Found : m/z 452. 2 [M+H] +

## 実施例 5 7

10 1-(4-フルオロベンジル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 60-2. 08 (10H, m), 2. 15-2. 57 (5H, m), 2. 80-2. 94 (2H, m), 2. 99-3. 08 (1H, m), 3. 13-3. 43 (3H, m), 3. 49 (1H, d, J = 13. 2Hz), 3. 83 (1H, d, J = 13. 2Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 96-7. 10 (3H, m), 7. 18-7. 32 (5H, m), 7. 48-7. 58 (1H, brs)

20 ESI-MS Found : m/z 452. 2 [M+H] +

## 実施例 5 8

1-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロアセトフェノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 38-1. 45 (3H, m), 1. 55-2. 25 (13H, m), 2. 28-2. 67 (4H, m), 2.

8.3 - 3.00 (2H, m), 3.24 - 3.45 (2H, m), 3.90 - 4.00 and 4.12 - 4.23 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.98 - 7.40 (8H, m), 7.67 - 7.80 (1H, br s)  
 ESI-MS Found: m/z 466.3 [M+H] +

5

## 実施例 59

1 - [ (1S\*) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル] -N-3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -  
D-プロリンアミド及び1 - [ (1R\*) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチ  
10 ル] -N-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -  
1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロアセトフェノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=9/1] にて分離精製し、高極性画分より便宜上S\*体を、低極性画分より便宜上R\*体を得た。ここでS\*体及びR\*体は、その立体構造が特定されていないために、暫定的につけたものである。

1 - [ (1S\*) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル] -N-3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -  
D-プロリンアミド  
 20 1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.52 - 2.20 (12H, m), 2.21 - 2.33 (1H, m), 2.36 - 2.65 (3H, m), 2.79 - 3.02 (2H, m), 3.20 - 3.47 (3H, m), 3.56 - 3.67 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.98 - 7.40 (8H, m), 7.58 - 7.70 (1H, br s)

25

ESI-MS Found: m/z 466.2 [M+H] +

1 - [ (1R\*) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル] -N-3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -  
D-プロリンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 41 (3H, d, J = 6.9Hz), 1. 56-2. 14 (11H, m), 2. 35-2. 54 (3H, m), 2. 55-2. 66 (1H, m), 2. 78-2. 96 (2H, m), 3. 02-3. 17 (2H, m), 3. 21-3. 38 (2H, m), 3. 59-3. 78 (1H, m), 5. 08 (2H, s), 6. 95-7. 06 (2H, m), 7. 09-7. 20 (6H, m), 7. 45-7. 55 (1H, brs)

ESI-MS Found : m/z 466.3 [M+H] +

## 実施例 60

10 1 - [ (1S\*) - 1 - (2-メチルフェニル) エチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド及び1 - [ (1R\*) - 1 - (2-メチルフェニル) エチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

15 ベンズアルデヒドの代わりに2-メチルアセトフェノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=9/1] にて分離精製し、高極性画分より便宜上S\*体を、低極性画分より便宜上R\*体を得た。ここでS\*体及びR\*体は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。

20 1 - [ (1S\*) - 1 - (2-メチルフェニル) エチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 27 (3H, d, J = 6.6Hz), 1. 55-2. 33 (11H, m), 2. 34-2. 60 (4H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 85-3. 00 (3H, m), 3. 25-3. 44 (3H, m), 3. 90 (1H, q, J = 6. 6Hz), 5. 07 (2H, s), 7. 07-7. 21 (7H, m), 7. 43 (1H, d, J = 7. 5Hz), 7. 60-7. 68 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 462.3 [M+H] +

1 - [ (1 R \*) - 1 - (2 - メチルフェニル) エチル] - N - [3 - スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル] -  
D - プロリンアミド

5     $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 38 (3H, d, J = 6.  
6Hz), 1. 57 - 2. 22 (11H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 4  
2 - 2. 62 (3H, m), 2. 64 - 2. 76 (1H, m), 2. 85 - 3.  
20 (4H, m), 3. 22 - 3. 37 (2H, m), 4. 03 (1H, q, J  
= 6. 9Hz), 5. 07 (2H, s), 7. 05 - 7. 38 (8H, m), 7.  
10 52 - 7. 65 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 462. 3 [M+H] +

### 実施例 6 1

N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 -  
15 イルプロピル] - 1 - (1 - ピリジン-4 - イルエチル) - D - プロリンアミド  
の合成

ベンズアルデヒドの代わりに4 - アセチルピリジンを用いる他は実施例 1 に準  
じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 38 - 1. 52 (3H, m  
20 ), 1. 60 - 2. 32 (10H, m), 2. 38 - 2. 56 (4H, m), 2.  
57 - 2. 68 (1H, m), 2. 83 - 2. 95 (2H, m), 3. 02 - 3.  
21 (2H, m), 3. 22 - 3. 40 (2H, m), 3. 72 - 3. 83 (1  
H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 09 - 7. 33 (5H, m), 7. 42  
- 7. 50 (1H, m), 8. 50 - 8. 60 (3H, m)

25 ESI-MS Found : m/z 449. 3 [M+H] +

### 実施例 6 2

N - (3 - ピペリジン-1 - イルプロピル] - 1 - [(1 S \*) - 1 - ピラジ  
ン-2 - イルエチル] - D - プロリンアミド及びN - (3 - ピペリジン-1 - イ

ルプロピル) -1-[ (1R\*)-1-ピラジン-2-イルエチル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-アセチルピラジンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー【クロロホルム/メタノール=9/1】にて分離精製し、高極性画分より便宜上S\*体を、低極性画分より便宜上R\*体を得た。ここでS\*体及びR\*体は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。

N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-1-[ (1S\*)-1-ピラジン-2-イルエチル] -D-プロリンアミド

10  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.43-1.55 (3H, m), 1.62-2.20 (11H, m), 2.37-2.58 (3H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 2.82-3.00 (3H, m), 3.15-3.40 (2H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.10-7.33 (4H, m), 7.88  
 15 -7.98 (1H, brs), 8.42-8.60 (3H, m)  
 ESI-MS Found: m/z 450.3 [M+H]<sup>+</sup>

N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-1-[ (1R\*)-1-ピラジン-2-イルエチル] -D-プロリンアミド

20  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.40-1.53 (3H, m), 1.63-2.63 (14H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.31-3.43 (2H, m), 3.46-3.61 (1H, m), 3.87-4.07 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.10-7.44 (4H, m), 7.82-7.96 (1H, brs), 8.44-8.62 (3H, m)  
 25 ESI-MS Found: m/z 450.2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例6 3

N-(3-スピロ[イソペンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル] -D-

プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-アセチルチアゾールを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 42 - 2. 68 (14H, m), 1. 47 - 1. 61 (3H, m), 2. 71 - 3. 13 (4H, m), 3. 27 - 3. 42 (2H, m), 3. 52 - 3. 66 (1H, m), 4. 18 - 4. 33 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 10 - 7. 36 (4H, m), 7. 59 - 7. 77 (3H, m)  
ESI-MS Found : m/z 455. 2 [M+H] +

10

## 実施例64

1-[（5-メチルイソオキサゾール-4-イル）メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

15 1) 5-メチルイソオキサゾール-4-メタノール

5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸1. 00gをジアゾメタンのエーテル溶液10mLに溶解し、室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン20mLに溶解し、0℃に冷却後、水素化リチウムアルミニウム1. 30gを加え、0℃にて10分間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、5-メチルイソオキサゾール-4-メタノール1. 00gを粗生成物として得た。

20 2) 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシアルデヒド

1) 得られた5-メチルイソオキサゾール-4-メタノール199mg及び  
25 二酸化マンガン4. 6gの酢酸エチル10mL懸濁液を、室温にて12時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1〕にて分離精製し、表題化合物183mgを油状物質として得た。

3) 1-[（5-メチルイソオキサゾール-4-イル）メチル]-N-[3-ス

ピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド

ベンズアルデヒドの代わりに2)で得られた5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物

5 物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 14-2. 58 (1H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 84-2. 98 (2H, m), 3. 02-3. 13 (2H, m), 3. 17-3. 30 (1H, m), 3. 33-3. 49 (2H, m), 3. 53-3. 65 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 010 7-7. 15 (1H, m), 7. 18-7. 38 (3H, m), 7. 43-7. 52 (1H, br s), 8. 17 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 439. 3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例6 5

15 1-(2-フリルメチル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロビル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにフルフラールを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 64-1. 94 (6H, m), 1. 96-2. 28 (4H, m), 2. 33-2. 60 (5H, m), 2. 83-2. 97 (2H, m), 3. 06-3. 16 (1H, m), 3. 17-3. 40 (3H, m), 3. 63 (1H, d, J=14. 1Hz), 3. 76 (1H, d, J=14. 1Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 19 (1H, d, J=3. 3 Hz), 6. 30 (1H, dd, J=1. 8, 3. 3Hz), 7. 08-7. 21 (4H, m), 7. 37 (1H, s), 7. 59-7. 69 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 424. 2 [M+H]

#### 実施例6 6

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-

イルプロピル) -1-(1H-ピロール-2-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにピロール-2カルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

5    $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 61-2. 53 (15H, m), 2. 80-2. 93 (2H, m), 3. 06-3. 19 (2H, m), 3. 20-3. 43 (2H, m), 3. 47 (1H, d, J=13. 5Hz), 3. 66 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 36 (1H, s), 7. 06-7. 14 (1H, m), 7. 17-7. 45 (5H, m), 7.

10   52-7. 65 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 424. 3 [M+H]

実施例6 7

1-(3-フリルメチル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに3-フルアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 61-2. 53 (15H, m), 2. 80-2. 93 (2H, m), 3. 06-3. 19 (2H, m), 3. 20-3. 43 (2H, m), 3. 47 (1H, d, J=13. 5Hz), 3. 66 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 36 (1H, s), 7. 06-7. 14 (1H, m), 7. 17-7. 45 (5H, m), 7. 52-7. 65 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 424. 3 [M+H] +

25

実施例6 8

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにピラゾール-3-カルボキシアルデヒドを用いる  
他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 65-1. 96 (7H, m)  
, 2. 10-2. 30 (3H, m), 2. 42-2. 74 (5H, m), 2.  
5 97-3. 12 (2H, m), 3. 13-3. 30 (3H, m), 3. 33-3.  
47 (1H, m), 3. 73 (1H, d, J=13. 5Hz), 3. 84 (1H,  
d, J=13. 5Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 19 (1H, d, J=2.  
1Hz), 7. 10-7. 32 (4H, m), 7. 51 (1H, s), 7. 52  
(1H, d, J=2. 1Hz), 7. 83-7. 93 (1H, m)

10 ESI-MS Found: m/z 424. 3 [M+H] +

## 実施例69

1-[ (1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) メチル] -N-  
(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イル  
15 プロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1-メチル-2-ホルミルベンズイミダゾールを  
用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして  
得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 60-2. 08 (7H,  
20 m), 2. 17-2. 50 (7H, m), 2. 57-2. 71 (1H, m), 2.  
74-2. 90 (2H, m), 3. 11-3. 38 (4H, m), 3. 83 (3  
H, s), 3. 95 (1H, d, J=14. 1Hz), 4. 11 (1H, d, J  
=14. 1Hz), 5. 05 (2H, s), 7. 02-7. 10 (1H, m),  
7. 15-7. 40 (6H, m), 7. 70-7. 85 (2H, m)

25 ESI-MS Found: m/z 488. 3 [M+H] +

## 実施例70

1-[ (2, 4-ジメトキシピロミジン-5-イル) メチル] -N- [3-スピ  
ロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピ

ル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2, 4-ジメトキシ-5-ピリミジンカルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

5    $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 60-2. 14 (10H, m), 2. 15-2. 56 (6H, m), 2. 82-3. 00 (3H, m), 3. 10-3. 29 (2H, m), 3. 34 (1H, d, J=13. 2Hz), 3. 80 (1H, d, J=13. 2Hz), 3. 99 (3H, s), 4. 05 (3H, s), 5. 06 (2H, s), 7. 05-7. 14 (1H, m), 7. 17-7. 10 33 (3H, m), 7. 68-7. 77 (1H, m), 8. 11 (1H, s)  
 ESI-MS Found: m/z 496. 3 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例71

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-

15   イルプロビル)-1-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1, 2, 3-チアジアゾール-4-カルボキシアルデヒド (J. Heterocycl. Chem., 7巻(2), 415-18頁、(1970年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

20    $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1. 69-2. 12 (8H, m), 2. 16-2. 33 (1H, m), 2. 37-2. 65 (6H, m), 2. 84-2. 97 (2H, m), 3. 10-3. 40 (4H, m), 4. 19 (1H, d, J=13. 5Hz), 4. 32 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 07 (2H, s), 7. 10-7. 32 (4H, m), 7. 67-7. 78 (1H, m), 8. 41 (1H, s)  
 ESI-MS Found: m/z 442. 4 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例72

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(1,3-チアゾール-4-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-チアゾールカルボキシアルデヒド(US 3 2  
5 7 4 2 0 7号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 60-2. 12 (8H, m), 2. 13-2. 32 (1H, m) 2. 35-2. 66 (6H, m), 2. 81-2. 96 (2H, m), 3. 05-3. 16 (1H, m), 3. 18-3.  
10 3. 8 (3H, m), 3. 81 (1H, d, J=13. 5Hz), 3. 97 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 07 (2H, s), 7. 08-7. 33 (5H, m), 7. 80-7. 92 (1H, m), 8. 81 (1H, d, J=2. 1Hz)

ESI-MS Found: m/z 441. 2 [M+H] +

15

実施例73

1-[2-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

20 ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-エタノン(J. Am. Chem. Soc., 102巻(14), 4845-6頁、(1980年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 70-2. 68 (10H, m), 2. 90-3. 70 (10H, m), 3. 96-5. 30 (4H, m), 5. 10 (2H, s), 7. 19-7. 48 (6H, m), 7. 51-7. 67 (2H, m), 8. 28-8. 76 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484. 2 [M+H] +

## 実施例 7 4

N-（3-スピロ【イソベンゾフラン-1（3H），4'-ピペリジン】-1-イルプロピル）-1-（2H-テトラゾール-5-イルメチル）-D-プロリンアミドの合成

5 ベンズアルデヒドの代わりに1H-テトラゾール-5-カルボキシアルデヒド（Chem. Pharm. Bull., 30巻(11), 4199-204頁、(1982年)に記載の方法により調製した。）を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 97-2. 17 (8H, m), 2. 20-2. 52 (3H, m), 3. 10-3. 50 (7H, m), 3. 53-3. 72 (3H, m), 3. 94-4. 02 (1H, m), 4. 47-4. 60 (2H, m), 5. 20 (2H, s), 7. 19-7. 38 (4H, m)  
ESI-MS Found: m/z 426. 2 [M+H] +

## 15 実施例 7 5

1- [（3-フルオロピリジン-4-イル）メチル] -N- [3-スピロ【イソベンゾフラン-1（3H），4'-ピペリジン】-1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

20 ベンズアルデヒドの代わりに3-フルオロ-4-ピリジンカルボキシアルデヒド（Tetrahedron, 39巻(12), 2009-21頁、(1983年)に記載の方法により調製した。）を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

25 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 92-2. 42 (11H, m), 2. 58-2. 72 (1H, m), 3. 12-3. 23 (2H, m), 3. 30-3. 80 (6H, m), 4. 41 (1H, t, J=7. 8Hz), 4. 66 (1H, d, J=13. 5Hz), 4. 75 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 10 (2H, s), 7. 20-7. 38 (4H, m), 7. 90-7. 98 (1H, m), 8. 62-8. 75 (2H, m), 8. 86 (1H, d, J=2. 0Hz)

E S I - M S   F o u n d : m/z   4 5 3 . 3 [M+H] +

### 実施例 7 6

N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4' - ピペリジン] - 1 -  
5 イルプロピル) - 1 - (3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イルメチル) -  
D - プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアルデヒド (H e t e r o c y c l e s , 15 卷 (1) , 301 - 4 頁、(1981 年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例 1 に準じて反応 10 を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1 H - NMR (300 MHz, CD3OD) δ : 1. 90 - 2. 13 (8H, m) , 2. 20 - 2. 57 (3H, m) , 3. 16 - 3. 48 (7H, m) , 3. 51 - 3. 76 (3H, m) , 4. 18 - 4. 29 (1H, m) , 4. 43 (1H, d, J = 14. 2 Hz) , 4. 52 (1H, d, J = 14. 2 Hz) , 5. 15 10 (2H, s) , 7. 18 - 7. 39 (4H, m) , 8. 54 (1H, s)

E S I - M S   F o u n d : m/z   4 2 5 . 2 [M+H] +

### 実施例 7 7

1 - [(2 - フルオロピロジン - 3 - イル) メチル] - N - [3 - スピロ [イソ  
20 ベンゾフラン - 1 (3 H) , 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プ  
ロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに 2 - フルオロ - 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (J. H e t e r o c y c l. C h e m. , 9 卷 (1) , 165 - 6 頁、(1972 年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例 1 に準じて反応 25 を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1 H - NMR (300 MHz, CDCl3) δ : 1. 50 - 2. 02 (9H, m) , 2. 10 - 2. 50 (6H, m) , 2. 78 - 3. 02 (3H, m) , 3. 11 - 3. 41 (3H, m) , 3. 51 (1H, d, J = 12. 9 Hz) , 3. 91 (1H, d, J = 12. 9 Hz) , 5. 05 (2H, s) , 7. 04 - 7.

3.0 (4H, m), 7.52 - 7.75 (2H, m), 8.00 - 8.18 (2H, m)

ESI-MS Found : m/z 453.2 [M+H] +

##### 5 実施例 7 8

1-[（1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル）メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1-メチル-1H-テトラゾール-5-カルボキシアルデヒド (Justus Liebigs Ann. Chem., 758巻, 29-42頁、(1972年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CD3OD) δ : 1.20 - 2.30 (10H, m), 2.42 - 2.70 (5H, m), 2.90 - 3.10 (2H, m), 3.12 - 3.48 (4H, m), 3.98 (1H, d, J=14.6Hz), 4.12 (3H, s), 4.16 (1H, d, J=14.6Hz), 5.07 (2H, s), 7.10 - 7.40 (4H, m), 7.69 - 7.80 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 440.3 [M+H] +

##### 20 実施例 7 9

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いる他は、実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ : 1.71 - 2.10 (9H, m), 2.20 - 2.55 (6H, m), 2.82 - 2.93 (2H, m), 3.06 - 3.14 (1H, m), 3.21 - 3.46 (3H, m), 3.52 (1H, d, J=13.8Hz), 3.91 (1H, d, J=13.8Hz), 5.

0.7 (2H, s), 7.03-7.14 (1H, m), 7.19-7.35 (5H, m), 7.40-7.57 (1H, m), 8.58 (2H, dd, J=1.6, 4.4Hz)

ESI-MS Found : m/z 435.2 [M+H] +

5

#### 実施例80

1-[ (4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

10 ベンズアルデヒドの代わりに5-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CD3OD) δ : 1.55-1.70 (9H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.20-2.

15 3.0 (1H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.93-3.07 (4H, m), 3.37 (1H, d, J=13.4Hz), 3.46 (1H, d, J=13.4Hz), 4.50-4.72 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.96-7.01 (1H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.69 (1H, s)

20 ESI-MS Found : m/z 438.3 [M+H] +

#### 実施例81

N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -1- (ピリジン-2-イルメチル) -D-プロリンアミドの合成

25 成

ベンズアルデヒドの代わりに2-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ : 1.73-1.88 (7H, m), 1.89-2.12 (2H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 2.

125

3.9-2.53 (5H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.03-3.  
 11 (1H, m) 3.22-3.39 (3H, m), 3.70 (1H, d, J=  
 13.4Hz), 3.97 (1H, d, J=13.4Hz), 5.06 (2H,  
 s), 7.10-7.27 (6H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.  
 5 1.2 (1H, brs), 8.60 (1H, d, J=4.8Hz)

ESI-MS Found : m/z 435.1 [M+H] +

## 実施例 8 2

1-(2,6-ジクロロベンジル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2,6-ジクロロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.88 (13H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.37-2.49 (3H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J=3.9, 10.4Hz), 4.00 (1H, d, J=12.3Hz), 4.06 (1H, d, J=12.3Hz), 5.07 (2H, s), 7.09-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, brs)

ESI-MS Found : m/z 504.1 [M+H] +

## 実施例 8 3

1-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモ

ルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 65-2. 00 (10H, m), 2. 20-2. 32 (1H, m), 2. 34-2. 48 (4H, m), 2. 76-2. 90 (2H, m), 3. 03-3. 33 (4H, m), 3. 81 (1H, d, J=14. 4Hz), 3. 92 (1H, d, J=14. 4Hz), 5. 07 (2H, s), 7. 08-7. 14 (1H, m), 7. 19-7. 40 (6H, m), 7. 59-7. 69 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 520. 1 [M+H] +

#### 10 実施例 8 4

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 64-1. 85 (7H, m), 1. 86-2. 10 (3H, m), 2. 19-2. 32 (1H, m), 2. 38-2. 49 (4H, m), 2. 82-2. 92 (2H, m), 3. 02-3. 27 (3H, m), 3. 28-3. 40 (1H, m), 3. 70 (1H, d, J=12. 9Hz), 3. 84 (1H, d, J=12. 9Hz), 5. 08 (2H, s) 6. 95-7. 01 (1H, m), 7. 08-7. 20 (2H, m), 7. 21-7. 36 (4H, m), 7. 55 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 486. 1 [M+H] +

25

#### 実施例 8 5

1-[(1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

## 1) 1, 4-ジメチル-5-イミダゾールカルボキシアルデヒド

4-メチル-5-イミダゾールカルボキシアルデヒド 1. 00 g のジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に室温にて炭酸カリウム 2. 2 g、ヨウ化メチル 1. 0 ml を順次加え、1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して表題化合物の粗生成物 1. 00 gを得た。

## 2) 1-[ (1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -N-[3-スピロ [イソペンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド

10 ベンズアルデヒドの代わりに 1) で得られた 1, 4-ジメチル-5-イミダゾールカルボキシアルデヒドの粗生成物を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 75 - 2. 05 (7 H, m), 2. 19 (3 H, m), 2. 20 - 2. 50 (5 H, m), 2. 88 (2 H, br s), 3. 10 - 3. 30 (8 H, m), 3. 51 (3 H, m), 3. 65 (1 H, d, J = 15 Hz), 3. 92 (1 H, d, J = 15 Hz), 5. 06 (2 H, s), 7. 10 - 7. 90 (5 H, m)

ESI-MS Found : m/z 452. 2 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 実施例 8 6

1-[ (2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -N-[3-スピロ [イソペンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに 2, 4-ジメチル-5-チアゾールカルボキシアルデヒド (EP 125094 号に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 75 - 2. 05 (11 H, m), 2. 20 (2 H, m), 2. 39 (3 H, m), 2. 40 - 2. 50 (3 H, m), 2. 64 (3 H, m), 2. 86 (2 H, br d, J = 10 Hz)

z) , 3. 10 - 3. 43 (4H, m) , 3. 69 (1H, d, J = 15 Hz) ,  
 3. 87 (1H, d, J = 15 Hz) , 5. 07 (2H, s) , 7. 10 - 7.  
 55 (4H, m)

ESI-MS Found : m/z 469. 1 [M+H] +

5

#### 実施例 8 7

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

10 ベンズアルデヒドの代わりに2-チアゾールカルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 75 - 2. 05 (9H, m)  
 ), 2. 20 - 2. 60 (7H, m) , 2. 87 (2H, brd, J = 10 Hz)  
 ), 3. 20 - 3. 40 (4H, m) , 4. 00 (1H, d, J = 15 Hz) ,

15 4. 18 (1H, d, J = 15 Hz) , 5. 07 (2H, s) , 7. 10 - 7.  
 75 (6H, m)

ESI-MS Found : m/z 441. 2 [M+H] +

#### 実施例 8 8

20 1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノン (Synth. Commun., 20巻, 321-31頁, (1990年)に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 48 - 1. 51 (3H, m)  
 ), 1. 66 - 2. 16 (8H, m) , 2. 35 - 2. 51 (4H, m) , 2.  
 65 - 3. 51 (9H, m) , 3. 65 - 3. 67 (3H, m) , 3. 94 - 4.

0.5 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.05–7.75 (4H, m)

ESI-MS Found : m/z 452.3 [M+H] +

## 5 実施例 8 9

1 - [ (3S\*) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル] - N -  
[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] - 1-イル  
プロピル] - D - プロリンアミド及び 1 - [ (3R\*) - 2, 3-ジヒドロ-  
1-ベンゾフラン-3-イル] - N - [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3

10 H), 4' -ピペリジン] - 1-イルプロピル] - D - プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに3-クマラノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、得られたジアステレオ混合物をCHIRALPAK-AD（ダイソー社製）を用いて高速液体クロマトグラフィー〔イソプロパノール／ヘキサン=1／10、流速1.5ml/min〕で分離精製し、高極性画分より便宜上表題化合物の3S\*体を、低極性画分より便宜上表題化合物の3R\*体を無色アモルファスとして得た。ここでS\*及びR\*は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。

1 - [ (3S\*) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル] - N -  
[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] - 1-イルプ

20 ロピル] - D - プロリンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60–2.02 (9H, m), 2.02–2.18 (1H, m), 2.38–2.55 (4H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.07 (1H, t, J=6.8, 13.6Hz), 3.25–3.40 (2H, m), 3.52–3.56 (1H, m), 4.40–4.50 (3H, m), 5.07 (3H, s), 6.80–6.95 (2H, m), 7.05–7.35 (6H, m), 7.58 (1H, brs)

ESI-MS Found : m/z 462.4 [M+H] +

1 - [ (3R\*) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル] - N -

130

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 60-2. 10 (9H, m), 2. 10-2. 21 (1H, m), 2. 35-2. 50 (3H, m), 2. 5 5 7-2. 67 (1H, m), 2. 85-3. 00 (3H, m), 3. 15-3. 42 (3H, m), 4. 35-4. 60 (3H, m), 5. 07 (3H, s), 6. 80-6. 95 (2H, m), 7. 05-7. 38 (6H, m), 7. 48 (1H, br s)

ESI-MS Found: m/z 462.4 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 実施例90

1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン]-1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

15 ベンズアルデヒドの代わりに2-インダノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 60-1. 85 (5H, m), 1. 90-2. 23 (5H, m), 2. 35-2. 55 (5H, m), 2. 80-2. 95 (4H, m), 2. 95-3. 10 (2H, m), 3. 15-3.

20 50 (5H, m), 5. 06 (2H, s), 7. 10-7. 35 (8H, m), 7. 60 (1H, br s)

ESI-MS Found: m/z 460.4 [M+1]<sup>+</sup>

#### 実施例91

1-[ (4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) メチル] -N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン]-1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

1) 4-メチル-5-オキサゾールカルボキシアミド

4-メチル-5-オキサゾールカルボン酸 6. 00 g, N, O-ジメチルヒド

ロキシアミン塩酸塩6. 90 g、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩15. 00 gをピリジン60mLに溶解し室温にて一晩攪拌した。反応溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物6. 90 gを得た。

5 2) 4-メチル-5-オキサゾールカルボキシアルデヒド

1) 得られた4-メチル-5-オキサゾールカルボキシアミドをテトラヒドロフラン60mLに溶解し、-78℃まで冷却後、水素化リチウムアルミニウム1. 5 gを加えた。反応液を室温まで昇温後、炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去して表題化合物4. 20 gを得た。

10 3) 1-[ (4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) メチル] -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド

15 ベンズアルデヒドの代わりに2) 得られた4-メチル-5-オキサゾールカルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 90-2. 15 (6H, m), 2. 18-2. 45 (7H, m), 2. 55-2. 72 (1H, m), 3. 14-3. 80 (9H, m), 4. 24-4. 36 (1H, m), 4. 58 (1H, d, J=14. 9Hz), 4. 67 (1H, d, J=14. 9Hz), 5. 10 (2H, s), 7. 21-7. 38 (4H, m), 8. 33 (1H, s), 8. 67-8. 75 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 439. 3 [M+H]<sup>+</sup>

25 実施例92

(4S)-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-1-[ (4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) メチル] -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例31に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 65-2. 57 (13H, m), 2. 85-2. 97 (2H, m), 3. 16-3. 44 (3H, m), 3. 47-3. 90 (3H, m), 4. 34-4. 44 (1H, m), 5. 06 (2H, s), 6. 97-7. 58 (9H, m)

ESI-MS Found : m/z 468. 1 [M+H] +

### 実施例93

10 (4S)-1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例31に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 62-1. 82 (4H, m), 1. 93-2. 09 (3H, m), 2. 26-2. 45 (5H, m), 2. 58 (1H, dd, J=4. 7, 10. 4Hz), 2. 80-2. 88 (3H, m), 3. 07-3. 18 (1H, m), 3. 20-3. 40 (2H, m), 3. 55 (1H, t, J=8. 2Hz), 3. 81 (1H, d, J=13. 0Hz), 3. 92 (1H, d, J=13. 0Hz), 4. 38-4. 41 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 99 (1H, dt, J=2. 4, 8. 0, 8. 2Hz), 7. 07-7. 38 (6H, m), 7. 52 (1H, m), 7. 55 (1H, brs)

25 ESI-MS Found : m/z 504. 1 [M+H] +

### 実施例94

1-[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-ブ

ロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにインダノンを用いる他は実施例 1 9 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 13-1. 26 (3H, m), 1. 61-2. 36 (12H, m), 2. 55-2. 68 (2H, m), 2. 76-3. 08 (6H, m), 3. 23-3. 71 (4H, m), 4. 31-4. 40 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 7. 13-7. 41 (8H, m), 7. 60-7. 80 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 474. 3 [M+H] +

10

## 実施例 9 5

1-(1-メチル-1-フェニル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ビペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

15 1) N-ベンゾイル-D-プロリノール

安息香酸 18. 10 g、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 28. 40 g 及びヒドロキシベンズトリアゾール 22. 70 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。反応液に D-プロリノール 15. 00 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を加え、更に室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 100/1] にて分離精製し、表題化合物 9. 81 g を無色油状物質として得た。

20 2) (2R)-[1-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-イル]メタノール

四塩化ジルコニウム 4. 60 g を減圧下 (2 mmHg)、100 °C にて 2 時間乾燥した。窒素雰囲気下、-10 °C へ冷却した後、テトラヒドロフラン 20 ml をゆっくり加え、1) で得られた N-ベンゾイル-D-プロリノール 2. 00 g

を加え、同温度で1時間攪拌した。この溶液に3.0M-メチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液22.8mlをゆっくり加え、同温度で4時間攪拌後、室温まで昇温し、12時間攪拌した。反応液を氷冷した2N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=50/1]にて分離精製し、表題化合物39.9mgを黄色油状物質として得た。

3) (2R)-1-[1-フェニル-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸

10 2) で得られた(2R)-[1-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-イル]メタノール60mgのジメチルスルホキシド2ml溶液にトリエチルアミン0.19ml、サルファトリオキシド-ピリジン複合体130mgのジメチルスルホキシド1ml溶液を順次加え、室温にて30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をtert-ブタノール1.9ml、水0.5ml混合液に溶解させ、この混合溶液にリン酸二水素ナトリウム33mg、2-メチル-2-ブテン86mg、亜塩素酸ナトリウム89mgを順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=10/1]にて分離精製し、表題化合物23mgを淡黄色アモルファスとして得た。

4) 1-(1-メチル-1-フェニル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

25 ド

3) で得られた2R)-1-[1-フェニル-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸20mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩35mg及びヒドロキシベンズトリアゾール28mgをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。反応溶液に

実施例 1 で用いた 3 -スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1 -イルプロパン-1 -アミン 30 mg のジメチルホルムアミド 0.5 mL 溶液を加え、更に室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 N -水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロホルム / メタノール = 15 / 1] で分離精製し、表題化合物 4. 5 mg を淡黄色油状物質として得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 39 (3H, s), 1. 46 (3H, s), 1. 53 - 2. 15 (10H, m), 2. 35 - 2. 62 (4H, m), 2. 68 - 2. 78 (1H, m), 2. 38 - 3. 00 (2H, m), 3. 30 - 3. 35 (3H, m), 3. 60 - 3. 66 (1H, m), 5. 08 (2H, s), 7. 10 - 7. 50 (9H, m), 7. 68 - 7. 79 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 462. 3 [M+H]<sup>+</sup>

15

### 実施例 9 6

(4S, 5R) -3 -ベンジル -5 -メチル -2 -オキソ -N - (3 -スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1 -イルプロピル) -1, 3 -オキサゾリジン -4 -カルボキサミドの合成

20 1) tert -ブチル - (2R) -ヒドロキシ -1 - [ [ [ 3 -スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1 -イルプロピル] アミノ] カルボニル] プロピルカルバメート

N -tert -ブトキカルボニル -D -アロスレオニン (J. Org. Chem., 61巻 (8), 2582 - 3 頁、(1996年) に記載の方法で調製した。) 53. 2 mg、1 -エチル -3 - (3' -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 170 mg 及びヒドロキシベンズトリアゾール 55 mg をクロロホルム 10 mL に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。反応液に実施例 1 で得られた 3 -スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1 -イルプロパン-1 -アミン 59. 7 mg のクロロホルム溶液を加え、更に室温で 3

時間攪拌した。次いで反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム／メタノール=4/1〕で分離精製し、表題化合物54. 2 mgを得た。

5 2) (4S, 5R)-3-ベンジル-5-メチル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド

1) 得られた tert-ブチル-(2R)-2-ヒドロキシ-1-[[(3-

10 10)スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]アミノ]カルボニル]プロピルカルバメートのメタノール2 ml溶液に塩酸メタノール溶液10 mlを加え、60°Cにて30分攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン(1/1)2 ml溶液に溶解させ、この混合溶液にベンズアルデヒド12. 8 mg、トリアセト

15 キシ水素化ホウ素ナトリウム10 mgを順次加え室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をクロロホルム2 mlに溶解させ、得られた溶液にカルボキシジイミダゾール20 mgを加え室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を分取用薄層クロマトグラ

20 フィー溶媒〔クロロホルム/メタノール=10/1〕を用いて精製し、表題化合物11. 0 mgを得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 1. 41 (3H, d, J=6. 23 Hz), 1. 62-2. 0  
25 1 (6H, m), 2. 31-2. 58 (4H, m), 2. 80-2. 93 (2H, m), 3. 19-3. 32 (1H, m), 3. 40-3. 51 (1H, m), 3. 54 (1H, d, J=6. 38 Hz), 4. 12 (1H, d, J=14. 7 Hz), 4. 44-4. 55 (1H, m), 4. 88 (1H, d, J=14. 5 Hz), 5. 06 (2H, s), 7. 18-7. 40 (9H, m), 7. 93-7.

9.9 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 464.2 [M+H] +

### 実施例 9 7

5 N-[ (1S, 3R) -3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H),  
4' -ピペリジン] -1-イルシクロペンチル] -1, 1' -ビフェニル-2-  
カルボキサミド及びN-[ (1S, 3R) -3-スピロ [イソベンゾフラ  
ン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルシクロペンチル] -1, 1' -  
ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

10 2-フェニル安息香酸 1.5 mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノブ  
 ロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.8 mgをジメチルホルムアミド 2mLに溶解さ  
 せ室温で30分間攪拌した。反応溶液に実施例20で得られた3-スピロ [イソ  
 ベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -1-イルシクロペンチルアミ  
 ン 2.0 mgのジメチルホルムアミド 1mL溶液を加え、更に室温で1時間攪拌し  
 た。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、  
 饱和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減  
 圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロホルム/メタノー  
 ル=1.5/1] で分離精製し、低極性画分より便宜上 (1RS, 3SR) 体を 5.  
 8 mg、高極性画分より便宜上 (1RS, 3SR) 体を 7.6 mg 得た。ここで  
 15 (1RS, 3SR) 及び (1RS, 3SR) は、その立体構造が特定されていな  
 いために、暫定的につけたものである。

N-[ (1S, 3R) -3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H),  
 4' -ピペリジン] -1-イルシクロペンチル] -1, 1' -ビフェニル-2-  
 カルボキサミド

20 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90-2.15 (10H,  
 m), 2.17-2.39 (2H, m), 2.50-2.64 (1H, m), 2.  
 70-2.90 (2H, m), 4.22-4.34 (1H, m), 5.05 (2  
 H, s), 5.38-5.50 (1H, br s), 7.04-7.11 (1H,  
 m), 7.17-7.52 (11H, m), 7.67-7.73 (1H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   4 5 3. 3 [M+H] +

N- [ (1 S R, 3 S R) - 3 - スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H),  
4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロペンチル] - 1, 1' - ピフェニル - 2 -  
5   カルボキサミド

1 H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 95 - 1. 72 (7 H, m)  
), 1. 87 - 2. 05 (3 H, m), 2. 21 - 2. 43 (3 H, m), 2.  
70 - 2. 90 (2 H, m), 4. 22 - 4. 34 (1 H, m), 5. 04 - 5.  
15 (3 H, m), 7. 10 - 7. 52 (12 H, m), 7. 73 - 7. 79 (10  
10   1 H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   4 5 3. 3 [M+H] +

#### 実施例98

2-フェノキシ-N- [ (1 S R, 3 R S) - 3 - [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロペンチル] ベンズアミド及び2-  
15   フェノキシ-N- [ (1 S R, 3 S R) - 3 - [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロペンチル] ベンズアミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに2-フェノキシ安息香酸を用いる他は実施例  
9 7 に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー<sup>20</sup>  
[クロロホルム/メタノール=15/1] で分離精製し、それぞれのジアステレオマーを無色アモルファスとして得た。高極性画分より便宜上 (1 R S, 3 S R) 体を、低極性画分より便宜上 (1 R S, 3 S R) を得た。ここで (1 R S, 3 S R) 及び (1 R S, 3 S R) は、その立体構造が特定されていないために、暫定的につけたものである。

25   1 H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 23 - 1. 82 (5 H, m)  
, 1. 86 - 2. 15 (4 H, m), 2. 28 - 2. 47 (3 H, m), 2.  
63 - 2. 76 (1 H, m), 2. 84 - 2. 98 (2 H, m), 4. 40 - 4.  
50 (1 H, m), 5. 06 (2 H, s), 6. 84 - 6. 88 (1 H, m),  
6. 98 - 7. 06 (2 H, m), 7. 07 - 7. 30 (6 H, m), 7. 34

139

- 7. 42 (3H, m), 7. 67 - 7. 76 (1H, m), 8. 17 - 8. 25 (1H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z 469. 3 [M+H] +

5   1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 39 - 1. 88 (5H, m)  
 ), 1. 88 - 2. 10 (4H, m), 2. 14 - 2. 27 (1H, m), 2.  
 31 - 2. 45 (2H, m), 2. 70 - 2. 82 (1H, m), 2. 82 - 2.  
 98 (2H, m), 4. 42 - 4. 56 (1H, m), 5. 07 (2H, s),  
 6. 89 (1H, dd, J=1. 1, 8. 2Hz), 6. 99 - 7. 05 (2H,  
 10 m), 7. 11 - 7. 30 (6H, m), 7. 35 - 7. 44 (3H, m), 7.  
 58 - 7. 66 (1H, m), 8. 23 (1H, dd, J=1. 8, 7. 9Hz  
 )

E S I - M S   F o u n d : m/z 469. 3 [M+H] +

## 15 実施例 99

### 2-フェニル-N-(3-スピロ[イソペンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)ニコチンアミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに2-フェニル-3-ピリジンカルボン酸 (J. Med. Chem., 14巻(7), 575-9頁、(1971年)に記載の方  
 20 法により調製した。) を用いる他は、実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 50 - 1. 70 (6H, m), 2. 20 - 2. 35 (4H, m), 2. 57 - 2. 67 (2H, m), 3.  
 32 - 3. 40 (2H, m), 5. 02 (2H, m), 6. 79 - 6. 86 (1  
 25 H, m), 7. 15 - 7. 58 (8H, m), 7. 75 - 7. 81 (1H, m),  
 7. 94 - 7. 97 (1H, m), 8. 78 - 8. 80 (1H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z 428. 2 [M+H] +

## 実施例 100

4-フェニル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペ  
リジン]-1-イルプロピル)ニコチンアミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸（U  
S 5 4 4 6 0 5 7号に記載の方法により調製した。）を用いる他は実施例97に  
5 準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 54-1. 73 (6H, m), 2. 25-2. 40 (4H, m), 2. 65-2. 75 (2H, m), 3. 39 (2H, q, J=6. 0Hz), 5. 03 (2H, s), 6. 80-6. 88 (1H, m), 7. 12-7. 60 (10H, m), 8. 73 (1H, d, J=5. 4Hz), 8. 84 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 428. 2 [M+H] +

実施例101

1-ペンシリル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペ  
リジン]-1-イルプロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミドの  
合成

2-フェニル安息香酸の代わりに1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾー  
ル-2-カルボン酸（J. Med. Chem., 33巻(2), 781-9頁、  
(1990年)に記載の方法により調製した。）を用いる他は実施例97に準じ  
20 て反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 92-2. 02 (2H, m), 2. 18-2. 21 (2H, m), 2. 80-2. 95 (2H, m), 3. 22-3. 42 (4H, m), 3. 52-3. 67 (4H, m), 5. 11 (2H, s), 5. 75 (2H, s), 7. 21-7. 46 (8H, m), 7. 72 (1H, d, J=1. 9Hz), 7. 80 (1H, d, J=1. 9Hz)

ESI-MS Found : m/z 431. 2 [M+H] +

実施例102

(4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-ピペ

リジン-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの  
合成

1) (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸

5 D-セリンメチルエステル・塩酸塩3. 00 g, 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド2. 2 m l をジメチルホルムアミド20 m l に溶解し、室温にて1時間攪拌した。この反応溶液に水素化トリアセトオキシホウ素ナトリウム6. 40 g を加え、室温にて更に2時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて停止させ、反応液をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン50 m l に溶解し、カルボニルジイミダゾール4. 90 g、トリエチルアミン4. 2 m l を加え、室温にて15分間攪拌した。反応を水で停止し、反応液を酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を1N-塩酸で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を1, 4-ジオキサン20 m l に溶解し、その溶液に2N-水酸化ナトリウム水溶液20 m l を加え、1時間攪拌した。次いで反応液を6N-塩酸で酸性にした後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去して表題化合物を2. 9 g 得た。

10 2) (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド

15 20 2) (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸を用いる他は実施例95に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

25 1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 72-2. 00 (6H, m), 2. 38-2. 49 (2H, m), 2. 57 (2H, t, J=6. 0 Hz), 2. 88-2. 92 (2H, m), 3. 24-3. 34 (1H, m), 3. 41-3. 51 (1H, m), 4. 06 (1H, dd, J=6. 4, 8. 9 Hz), 4. 25 (1H, dd, J=6. 4, 8. 9 Hz), 4. 34 (1H, d,

$J = 1.4, 5\text{ Hz}$ ), 4.50 (1H, dd,  $J = 8.9, 9.6\text{ Hz}$ ), 4.75 (1H, d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.79–6.91 (2H, m), 7.19–7.32 (4H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.94 (1H, br s)

5 ESI-MS Found : m/z 486.1 [M+H]

### 実施例 103

(4R) - 3-ベンジル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

2,4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いる他は実施例 102 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.71–2.05 (6H, m), 2.37–2.58 (4H, m) 2.89–2.97 (2H, m), 3.

15 21–3.33 (1H, m), 3.41–3.50 (1H, m), 4.05 (1H, dd,  $J = 6.3, 9.6\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J = 14.8\text{ Hz}$ ), 4.23–4.28 (1H, m), 4.49 (1H, t,  $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 4.86 (1H, d,  $J = 14.8\text{ Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 7.20–7.39 (9H, m), 7.90 (1H, br s)

20 ESI-MS Found : m/z 450.2 [M+H] +

### 実施例 104

(4R, 5S) - 4-ベンジル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-5-カルボキサミドの合成

(2R) - 1 - [1 - (4-フルオロフェニル) - 1-メチルエチル] ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに (4R-トランス) - 2-オキソ-4-(フェニルメチル) - 5-オキサゾリジン (Bull. Soc. Chim. Fr., 129 卷 (6), 585–93 頁、(1993 年) に記載の方法により調製し

た。) を用いる他は実施例9 5に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 71-1. 76 (4H, m), 2. 10-2. 49 (4H, m), 2. 50-2. 63 (2H, m), 2. 5 81-2. 95 (3H, m), 3. 21-3. 28 (2H, m), 3. 60-3. 70 (1H, m), 4. 19-4. 25 (1H, m), 4. 62 (1H, d, J = 5. 2Hz), 5. 06 (2H, s), 7. 16-7. 37 (9H, m), 7. 48 (1H, d, J = 6. 6Hz), 8. 64 (1H, br s)  
ESI-MS Found: m/z 450. 2 [M+H] +

10

#### 実施例10 5

(4S, 5S)-4-ベンジル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-5-カルボキサミドの合成

15 (2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに (4S-シス)-2-オキソ-4-(フェニルメチル)-5-オキサゾリジンカルボン酸 (Bull. Soc. Chim. Fr., 129巻 (6)、585-93頁、(1993年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例9 5に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 73-1. 86 (4H, m), 2. 13-2. 23 (2H, m), 2. 35-2. 50 (3H, m), 2. 56-2. 62 (2H, m), 2. 92-2. 99 (2H, m), 3. 17-3. 22 (1H, m), 3. 35-3. 47 (1H, m), 3. 55-3. 66 (1H, m), 4. 21-4. 29 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 5. 11 (1H, d), 7. 16-7. 36 (9H, m), 7. 52-7. 55 (1H, m), 8. 48 (1H, br s)  
ESI-MS Found: m/z 450. 2 [M+H] +

## 実施例 106

(1S\*, 2R\*)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド及び(1R\*, 2S\*)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタ

ンカルボキサミドの合成

5 1) (1SR, 2SR)-2-ヒドロキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]シクロペンタンカルボキサミド

10 10) シス-2-ヒドロキシ-1-シクロペンタンカルボン酸 108 mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 151 mg 及びヒドロキシベンズトリアゾール 127 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。この反応溶液に 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン 170 mg のクロロホルム溶液を加え、更に室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 30/1] で分離精製し、表題化合物 211 mg を無色油状物質として得た。

15 15) 2) (1SR, 2RS)-2-アセトキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド

20 20) 1) で得られた (1SR, 2SR)-2-ヒドロキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロ

25 25) ペンタンカルボキサミドのテトラヒドロフラン溶液 5 ml に、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.30 ml、トリフェニルホスフィン 407 mg、酢酸 0.14 ml を順次加え、3 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 9/1] にて分離精製し、179 mg を無色油状物質を得た。この化合物のメタノール溶

液5mLに室温にて炭酸カリウム124mgを加え、2時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物150mgを無色油状物質として得た。

5 3) (1S\*, 2R\*) -2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド及び(1R\*, 2S\*) -2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド

10 2) で得られた(1SR, 2RS) -2-アセトキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]シクロペンタンカルボキサミド125mgのトルエン溶液1mLにトリフェニルホスフィン457mg、フェノール492mg、アゾジカルボン酸ジイソプロピル0.38mLを順次加え、3時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=9/1]にて分離精製し、更にchiralpak-AD(ダイソー社製)を用いて光学分割を行い、高極性画分より便宜上(1S\*, 2R\*) -2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド4.5mg及び低極性画分より便宜上(1R\*, 2S\*) -2-フェノキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]シクロペンタンカルボキサミド7.0mgを無色油状物質として得た。ここで(1S\*, 2S\*) 及び(1R\*, 2R\*)は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。

25 (1S\*, 2R\*) -2-フェノキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]シクロペンタンカルボキサミド  
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.80 (6H, m), 1.89-2.22 (7H, m), 2.34 (2H, dt, J=3, 6Hz)

) , 2. 45 (2H, t, J=2Hz) , 2. 80 (3H, m) , 3. 34 (2H, m) , 4. 95 (1H, br s) , 5. 06 (2H, s) , 6. 85-7. 30 (9H, m)

ESI-MS Found :m/z 453. 3 [M+H] +

5

(1R\*, 2S\*)-2-フェノキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]シクロペンタンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 60-1. 80 (6H, m)  
10 ) , 1. 89-2. 22 (7H, m) , 2. 34 (2H, dt, J=3, 6Hz)  
) , 2. 45 (2H, t, J=2Hz) , 2. 80 (3H, m) , 3. . 34 (2H, m) , 4. 95 (1H, br s) , 5. 06 (2H, s) , 6. 85-7. 30 (9H, m)

ESI-MS Found :m/z 453. 3 [M+H] +

15

#### 実施例107

(1SR, 2SR)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミドの合成

20 1) (1SR, 2SR)-2-フェノキシシクロペンタンカルボン酸

(1SR, 2SR)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸180mgのテトラヒドロフラン溶液2. 5mlに、アゾジカルボン酸ジイソプロピル0. 02ml、トリフェニルホスフィン26mgを室温で加え30分間攪拌後、フェノール20mgを加え更に室温にて5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、

25 n-ヘキサンを加えて析出する固体を濾別し、濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=10/1] にて分離精製し、表題化合物52mgを無色油状化合物として得た。

2) (1SR, 2SR)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカル

## ボキサミド

(2R) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルエチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに 1) で得られた (1SR, 2SR) - 2 - フェノキシシクロヘキサンカルボン酸を用いる他は、実施例 9 5 に準じて反応を行い、

5 表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80 - 2.20 (11H, m), 2.20 - 2.57 (4H, m), 2.62 - 2.95 (3H, m), 3.30 - 3.40 (2H, m), 4.90 - 5.00 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.80 - 7.40 (11H, m)

10 ESI-MS Found : m/z 435.2 [M+1] +

## 実施例 108

2 - ベンゾイル - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド の

15 合成

1) 2 - ベンゾイルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸

三塩化アルミニウム 2.70 g のベンゼン 4mL 溶液に、氷冷下シクロヘキサン - 1, 2 - ジカルボン酸無水物 800 mg のベンゼン溶液 1mL を加え、0°C にて 1 時間攪拌後、室温にて 3 時間、更に 45°C にて 40 分攪拌した後、反応液 20 を氷冷した 6N - 塩酸に注ぎ、析出した沈殿物をトルエンで洗浄した。沈殿物を飽和重曹水 10 mL に 50°C で溶解した後、不溶物を濾別後、濾液を 6N - 塩酸で酸性にして、析出した固体を濾取して乾燥し、表題化合物 570 mg を白色固体として得た。

2) 2 - ベンゾイル - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド

(2R) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルエチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに 1) で得られた 2 - ベンゾイルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸を用いる他は実施例 9 5 に準じて反応を行い、表題化

合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.71 (2H, m), 2.04-2.19 (6H, m), 2.60-2.90 (10H, m), 2.95-3.13 (3H, m), 5.01 (2H, s), 7.10-7.95  
5 (9H, m)

ESI-MS Found : m/z 445.2 [M+H] +

### 実施例109

(1S\*, 2S\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1-10(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド及び(1R\*, 2R\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド及び(1SR, RS)-2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペン

#### 15 タンカルボキサミドの合成

##### 1) 2-ベンジルシクロペンタンカルボン酸

亜鉛粉末910mgと二塩化水銀89mgの混合物に水1.4mlと濃硫酸0.041mlを加え、室温で3分間攪拌し亜鉛アマルガムを調製した。実施例108で得られた2-ベンゾイルシクロベン-1-テン-1-カルボン酸300mgの含水(0.28ml)トルエン溶液0.7mlに、調製した亜鉛アマルガムと濃塩酸1.39mlを室温で加えた後、環流条件下にて2時間攪拌した。反応液に水を加えジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム/メタノール=15/1〕にて分離精製し、表題化合物265mgを無色油状化合物として得た。

2) (1S\*, 2S\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサミド及び(1R\*, 2R\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペン

タンカルボキサミド及び (1 S R, R S) - 2 - ベンジル - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) シクロペンantanカルボキサミド

(2 R) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルエチル] ピロリ  
 5 ジン - 2 - カルボン酸の代わりに 1) で得られた 2 - ベンジルシクロペンantanカルボン酸を用いる他は実施例 9 5 に準じて反応を行い、得られたジアステレオ混合物を CHIRALPAK - AD (ダイソー社製) を用いて高速液体クロマトグラフィー [イソプロパノール / ヘキサン = 1 / 1 0, 流速 1 0 m l / m i n] にて分離精製した。高極性画分より表題化合物の便宜上 (1 S \*, 2 S \*) 体を、  
 10 低極性画分より表題化合物の便宜上 (1 R \*, 2 R \*) 体を得た。ここで (1 S \*, 2 S \*) 及び (1 R \*, 2 R \*) は、その立体構造が特定されていないために、暫定的につけたものである。また、もっとも低極性画分よりエナンチオ混合物 (1 S R, 2 R S) を得た。

(1 S \*, 2 S \*) - 2 - ベンジル - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1  
 15 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) シクロペンantanカルボキサミド

1H-NMR (3 0 0 M H z, C D C 1 3) δ : 1. 2 0 - 1. 4 0 (2 H, m ), 1. 6 0 - 2. 2 5 (1 2 H, m ), 2. 3 5 - 2. 5 5 (4 H, m ), 2. 5 5 - 2. 8 3 (2 H, m ), 2. 8 3 - 2. 9 5 (2 H, m ), 3. 1 0 - 3.  
 20 3 5 (2 H, m ), 5. 0 7 (2 H, s ), 6. 5 0 (1 H, b r s ), 7. 0 3 - 7. 3 5 (9 H, m )

E S I - M S   F o u n d : m / z   4 3 2. 6 0 [M + H] +

(1 R \*, 2 R \*) - 2 - ベンジル - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1  
 25 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) シクロpentantanカルボキサミド

1H-NMR (3 0 0 M H z, C D C 1 3) δ : 1. 2 0 - 1. 4 0 (2 H, m ), 1. 6 0 - 2. 2 5 (1 2 H, m ), 2. 3 5 - 2. 5 5 (4 H, m ), 2. 5 5 - 2. 8 3 (2 H, m ), 2. 8 3 - 2. 9 5 (2 H, m ), 3. 1 0 - 3.

150

3.5 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, br s), 7.0  
3-7.35 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 432.60 [M+H] +

5 (1SR, RS) -2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(

3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロヘキサンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-2.10 (14H, m), 2.10-2.55 (6H, m) 2.62-3.50 (6H, m), 5.

10 0.7 (2H, s), 7.00-7.41 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 432.60 [M+H] +

### 実施例110

(4R)-3-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-[3-[スピロ[イソベ  
15 ンゾフラン-1(3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)]-1-イル]ブ  
ロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

実施例1で得られた3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに実施例6で得られた3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.79 (2H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 1.94-2.12 (1H, m), 2.32-2.49 (1H, m), 2.50-2.61 (3H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.19-3.35 (1H, m), 3.39-3.53 (1H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 4.46-4.81 (3H, m), 5.14 (2H, q, J=11.9Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.19-7.46 (6H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   5 0 4. 2 [M+H] +

### 実施例 111

(4 R) - 3 - (2, 4 -ジフルオロベンジル) - N - [2 -フルオロ - 3 -ス  
5 ピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' -ピペリジン] - 1 -イルプロピ  
ル] - 2 -オキソ - 1, 3 -オキサゾリジン - 4 -カルボキサミドの合成

実施例 1 で得られた 3 -スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' -ピペリジン] - 1 -イルプロパン - 1 -アミンの代わりに実施例 2 4 で得られた 2 -フルオロ - 3 -スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' -ピペリジン] - 10 1 -イルプロパン - 1 -アミンを用いる他は実施例 1 0 2 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1 H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 71 - 1. 81 (2H, m), 1. 91 - 2. 05 (2H, m), 2. 50 - 2. 79 (4H, m), 2. 80 - 2. 93 (2H, m), 3. 31 - 3. 51 (1H, m), 3. 69 - 3. 15 8. 8 (1H, m), 4. 09 (1H, dd, J = 6. 0, 9. 6 Hz), 4. 21 - 4. 26 (1H, m), 4. 31 (1H, d, J = 14. 4 Hz), 4. 45 - 4. 53 (1H, m), 4. 61 - 4. 88 (2H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 61 - 6. 80 (1H, m), 6. 80 - 6. 95 (2H, m), 7. 13 - 7. 32 (4H, m), 7. 35 - 7. 46 (1H, m)

20 E S I - M S   F o u n d : m/z   5 0 4. 2 [M+H] +

### 実施例 112

1 - [1 - (4 -フルオロフェニル) - 1 -メチルエチル] - N - [3 -スピロ  
[イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' -ピペリジン] - 1 -イルブチル] -  
25 D - プロリンアミドの合成

1) (2 R) - 1 - [1 - (4 -フルオロフェニル) - 1 -メチルエチル] ピロ  
リジン - 2 -カルボン酸

安息香酸の代わりに 4 -フルオロ安息香酸を用いる他は実施例 9 5 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

2) 1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-プロリンアミド  
 (2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリ  
 5 ジン-2-カルボン酸の代わりに1)で得られた(2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸を用い、又、  
 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミンの代わりに実施例19で得られた3-メチル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-  
 10 アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05-1.15 (3H, m), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.49-2.08 (1H, m), 2.50-2.95 (6H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.94 (3H, m), 7.12-7.33 (2H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.50-7.64 (1H, m)  
 ESI-MS Found: m/z 494.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 実施例113

N-[3-スピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

1) 3-メチル-3-スピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-アミン  
 25 スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりにスピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例19に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。  
 2) N-[3-スピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルシクロペンチルアミンの代わりに1) で得られた3-メチル-3-スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-アミンを用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0. 90-1. 00 (3H, m), 1. 16-1. 95 (7H, m), 2. 23-2. 38 (1H, m), 2. 46-2. 81 (3H, m), 3. 08-3. 23 (1H, m), 3. 46-3. 62 (1H, m), 6. 70 (2H, s), 7. 09-7. 74 (13H, m)  
ESI-MS Found: m/z 437. 3 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 実施例114

N-[3-スピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] -1-イルブチル] -1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

実施例113で得られた表題化合物20mg及び5%パラジウムカーボン5m  
15 gのエタノール5m<sup>1</sup>懸濁液を水素雰囲気下、室温にて12時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=30/1] にて分離精製し、表題化合物18. 0mgを淡黄色固体として得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0. 82-0. 98 (3H, m), 1. 20-2. 00 (9H, m), 2. 10-2. 31 (1H, m), 2. 42-2. 72 (3H, m), 2. 78-2. 90 (2H, m), 3. 07-3. 22 (1H, m), 3. 43-3. 58 (1H, m), 6. 47-6. 67 (1H, m), 7. 06-7. 21 (3H, m), 7. 28-7. 78 (10H, m)

25 ESI-MS Found: m/z 439. 3 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例115

N-(2-ヒドロキシ-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

の合成

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルシクロペンチルアミンの代わりに実施例22で得られた1-アミノ-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-  
5 2-オールを用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 65-2. 46 (7H, m), 2. 60-2. 72 (2H, m), 2. 77-2. 87 (1H, m), 3. 03-3. 15 (1H, m), 3. 40-3. 67 (3H, m), 5. 07 (2H, s), 5. 78-5. 87 (1H, m), 7. 06-7. 52 (12H, m), 7. 68 (1H, d, J=6. 3Hz)

ESI-MS Found : m/z 443. 3 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例116

15 (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-[3-オキソスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルブチル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、実施例19で得られた3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 10 (3H, d, J=5. 1Hz), 1. 45-2. 05 (7H, m), 2. 57-3. 07 (4H, m), 3. 22-3. 40 (1H, m), 3. 45-3. 62 (1H, m), 4. 05-4. 15 (1H, m), 4. 27-4. 36 (2H, m), 4. 44-4. 54 (1H, m), 4. 75 (1H, d, J=15. 0Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 75-6. 95 (2H, m), 7. 02-7. 13 (1H, m), 7. 20-7. 33 (2H, m), 7. 37-7. 50 (1H, m), 7. 90-8.

12 (1H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   5 0 0 . 2 [M+H] +

### 実施例 117

5   N-（3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

1) 3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン  
スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに、スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

2) N-（3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

15   3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミンの代わりに、1)で得られた3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

20   1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 70-1. 88 (4H, m), 2. 00-2. 17 (2H, m), 2. 12 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 83-2. 89 (2H, m), 2. 94-3. 07 (2H, m), 2. 96 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 26-3. 40 (4H, m), 4. 56 (1H, s), 7. 14-7. 26 (4H, m), 7. 36-7. 49 (7H, m)

25   ), 7. 50-7. 57 (2H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   4 2 5 . 1 [M+H] +

### 実施例 118

N-（3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-

イルプロピル) -4' - (トリフルオロメチル) -1, 1' -ビフェニル-2-  
カルボキサミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに2-(4-トリフルオロメチルフェニル) 安息香酸を用いる他は実施例117に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモル  
 5 ファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 73-1. 83 (3H, m), 1. 84-1. 96 (2H, m), 2. 03-2. 18 (4H, m), 2. 97 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 04-3. 18 (4H, m), 3. 28-3. 55 (4H, m), 7. 12-7. 25 (4H, m), 7. 44-7.  
 10 54 (2H, m), 7. 55-7. 64 (4H, m), 7. 74 (2H, d, J=8. 0Hz)

ESI-MS Found : m/z 493. 1 [M+H] +

実施例119

15 (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-スピロ[6-フルオロ[イソペンゾフラン-1(3H), 4'-ビペリジン]]-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

3-スピロ[イソペンゾフラン-1(3H), 4'-ビペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、実施例7で得られた3-スピロ[6-フルオロイソペンゾフラン-1(3H), 4'-ビペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 90-2. 08 (4H, m), 2. 20-2. 38 (2H, m), 3. 22-3. 64 (6H, m), 4. 10-4. 32 (4H, m), 4. 38-4. 56 (2H, m), 4. 68 (1H, d, J=15. 4Hz), 5. 08 (2H, s), 6. 90-7. 12 (4H, m), 7. 22-7. 48 (2H, m), 8. 50-8. 62 (1H, m)  
 ESI-MS Found : m/z 504. 2 [M+H] +

## 実施例 120

(4R) - 3 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - N - (3 - [3 - オキソスピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] ] - 1 - イルプロピル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボキサミドの

5 合成

3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロパン - 1 - アミンの代わりに、実施例 5 で得られた 3 - [3 - オキソスピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] ] - 1 - イルプロパン - 1 - アミンを用いる他は実施例 102 に準じて反応を行い、表題化合物

10 を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00 - 2.12 (2H, m), 2.18 - 2.28 (2H, m), 2.70 - 2.86 (2H, m), 3.20 - 3.60 (6H, m), 3.70 - 3.82 (2H, m), 4.10 - 4.32 (3H, m), 4.41 - 4.55 (1H, m), 4.61 - 4.72 (1H, m), 6.91 - 7.08 (2H, m), 7.31 - 7.29 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 5.4Hz), 9.04 (1H, d, J = 5.4Hz), 9.34 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 501.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 実施例 121

N - (3 - [3 - オキソスピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] ] - 1 - イルプロピル) - 1, 1' - ピフェニル - 2 - カルボキサミドの

合成

3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルシクロペンチルアミンの代わりに、実施例 17 で得られた 3 - [3 - オキソスピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] ] - 1 - イルプロパン - 1 - アミンを用いる他は実施例 97 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.47 - 1.52 (2H,

m) , 1. 61-1. 71 (2H, m), 1. 91-2. 00 (2H, m), 2. 29 (2H, t, J=6. 6Hz), 2. 35-2. 44 (2H, m), 2. 70-2. 80 (2H, m), 3. 30 (2H, dd, J=6. 3, 11. 9Hz), 6. 51 (1H, brs), 7. 16 (2H, d, J=7. 6Hz), 7. 5 38-7. 52 (8H, m), 7. 61-7. 70 (2H, m), 7. 85-7. 88 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 441. 2 [M+H] +

### 実施例122

10 2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ビペリジン]-1-イルプロピル)ベンズアミドの合成

3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ビペリジン]-1-イルシクロペンチルアミンの代わりに、実施例9で得られた3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ビペリジン)-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実

15 施例98に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 30 (2H, d, J=12. 8Hz), 1. 81-1. 86 (2H, m), 2. 10-2. 30 (4H, m), 2. 53 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 94 (2H, d, J=11. 5Hz), 3. 55 (2H, dd, J=6. 5, 12. 5Hz), 6. 73 (1H, d, J=5. 7Hz), 6. 78 (1H, d, J=5. 7Hz), 6. 88 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 05 (2H, d, J=7. 8Hz), 7. 14-7. 42 (9H, m), 8. 00 (1H, brs), 8. 19 (1H, dd, J=1. 8, 7. 8Hz)

ESI-MS Found: m/z 439. 3 [M+H] +

25

### 実施例123

3-フェニル-N-(3-スピロ[1H-インデン-1, 4'-ビペリジン]-1-イルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

2-フェノキシ安息香酸の代わりに3-フェニル-2-ピリジンカルボン酸

(Indian J. Chem., Sect. B, 29B巻(9), 892-4頁、(1990年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例122に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 29-1. 39 (2H, m), 1. 78-1. 86 (2H, m) 2. 10-2. 25 (2H, m), 2. 28-2. 40 (2H, m), 2. 57-2. 61 (2H, m), 3. 01-3. 09 (2H, m), 3. 48-3. 53 (2H, m), 6. 75 (1H, d, J=5. 9Hz), 6. 83 (1H, d, J=5. 9Hz), 7. 20-7. 50 (10H, m), 7. 72 (1H, dd, J=1. 6, 7. 8Hz), 8. 48 (1H, brs), 8. 62 (1H, dd, J=1. 6, 4. 8Hz)  
ESI-MS Found: m/z 424. 3 [M+H] +

#### 実施例124

(4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、実施例117で得られた3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 57-1. 62 (2H, m), 1. 73-1. 90 (3H, m), 1. 99-2. 08 (2H, m), 2. 18-2. 30 (3H, m), 2. 56 (2H, t, J=6. 1Hz), 2. 89-2. 97 (4H, m), 3. 31-3. 49 (2H, m), 4. 08 (1H, dd, J=6. 3, 9. 4Hz), 4. 28 (1H, dd, J=6. 5, 9. 1Hz), 4. 34 (1H, d, J=15. 2Hz), 4. 48 (1H, t, J=9. 1Hz), 4. 77 (1H, d, J=15. 2Hz), 6. 79-6. 89 (2H, m), 7. 14-7. 28 (4H, m), 7. 38-7. 46 (1H,

m) , 8. 02 - 8. 06 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 484. 1 [M+H] +

### 実施例 125

5 (4R, 5S)-3-ベンジル-5-メチル-2-オキソ-N-(3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-  
1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-アロスレオニンの代わりにN-tert-ブトキ  
シカルボニル-D-スレオニンを用いる他は実施例 96 に準じて反応を行い、表

10 題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 41 (3H, d, J = 6.  
23Hz), 1. 57 - 2. 02 (6H, m), 2. 33 - 2. 57 (4H,  
m), 2. 82 - 2. 93 (2H, m), 3. 20 - 3. 32 (1H, m), 3.  
41 - 3. 50 (1H, m), 3. 54 (1H, d, J = 6. 41Hz), 4.

15 1.2 (1H, d, J = 19. 8Hz), 4. 44 - 4. 53 (1H, m), 4.  
87 (1H, d, J = 14. 6Hz), 5. 06 (2H, s), 7. 16 - 7.  
38 (9H, m), 7. 92 - 7. 99 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 464. 1 [M+H] +

### 20 実施例 126

(4R)-3-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソ-N-(3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-  
1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

25 N-tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニンの代わりに、N-(tert-ブ  
トキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-D-バリンを用いる他は実施例 125 に  
準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 38 (3H, s), 1. 4  
2 (3H, s), 1. 65 - 2. 10 (6H, m), 2. 31 - 2. 63 (4H,  
m), 2. 81 - 2. 97 (2H, m), 3. 22 - 3. 35 (1H, m), 3.

4.6 - 3.58 (1H, m), 3.62 (1H, s), 4.03 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.98 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.06 (2H, s), 7.16 - 7.40 (9H, m), 7.81 - 7.88 (1H, m)  
 ESI-MS Found : m/z 478.2 [M+H] +

5

## 実施例 127

(4R, 5S) - 3 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボキサミドの合成

10 ベンズアルデヒドの代わりに 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例 125 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44 (3H, d, J = 6.26 Hz), 1.65 - 2.01 (6H, m), 2.34 - 2.48 (2H, m), 2.52 - 2.61 (2H, m), 2.83 - 2.94 (2H, m), 3.23 - 3.35 (1H, m), 3.42 - 3.52 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 6.59), 4.31 (1H, d, J = 14.8), 4.45 - 4.55 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.06 (2H, s), 6.77 - 6.93 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.18 - 7.44 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.05 - 8.13 (1H, m)

20 ESI-MS Found : m/z 500.2 [M+H] +

## 実施例 128

(4R) - 3 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル)

25 イミダゾリジン - 4 - カルボキサミドの合成  
 N - [(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] - 3 - [(9H-フルオレン - 9 - イルメトキシ) カルボニル] アミノ] - D - アラニン 589 mg, 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 290 mg 及びヒドロキシベンズトリアゾール 231 mg をクロロホルム 10 ml

に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応溶液に3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン340mgのクロロホルム溶液を加え、更に室温で3時間攪拌した。次いで反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をメタノール10mlに溶解し、4N-塩酸/ジオキサン溶液5mlを加え、室温にて2時間攪拌した。

続いて反応液を減圧留去し、残渣をジメチルホルムアミド3mlに溶解して、  
2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド0.06ml及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム230mgを順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をジメチルホルムアミド8mlに溶解してジエチルアミン2mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣をクロロホルム5mlに溶解し、1, 1'-カルボニルビス-1H-ジイミダゾール106mg、トリエチルアミン0.11mlを順次加え、室温で30分間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=8/1]にて分離精製し、表題化合物71.3mgを無色油状化合物として得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71-2.05 (6H, m), 2.36-2.56 (4H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.27-3.50 (3H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J=7.1, 10.0Hz), 4.27 (1H, d, J=15.0Hz), 4.75 (1H, d, J=15.0Hz), 5.07 (2H, s), 6.78-6.91 (2H, m), 7.20-7.43 (6H, m), 7.58-7.60 (1H, m)

E S I - M S   F o u n d : m/z   485.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 129

(4R) - 3-ベンジル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)イミダゾリジン-4-カルボキサミドの合成

5 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いる他  
は実施例 128 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。  
1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 67-2. 06 (6 H, m), 2. 37-2. 53 (4 H, m), 2. 82-2. 92 (2 H, m), 3. 19-3. 29 (1 H, m), 3. 36-3. 50 (2 H, m), 11. 73-11. 95 (1 H, m), 3. 98 (1 H, dd, J=7. 1, 10. 1 Hz), 4. 09 (1 H, d, J=14. 8 Hz), 4. 84 (1 H, d, J=14. 8 Hz), 5. 07 (2 H, s), 7. 20-7. 37 (10 H, m), 7. 50 (1 H, br s)

ESI-MS Found : m/z 449. 1 [M+H] +

15

## 実施例 130

1-ベンジル-N-(3-メチル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル)-D-プロリンアミドの合成

1) (3-アジド-3-メチルブトキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシラン  
20 3-アジド-3-メチル-1-ブタノール (J. Org. Chem., 51巻 (25), 4856-61頁、(1986年)に記載の方法に準じて合成した。) 1. 00 g のクロロホルム 20 mL 溶液に、氷冷下、イミダゾール 790 mg、tert-ブチルクロロジフェニルシラン 2. 13 g を順次加え、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/1] にて分離精製し、表題化合物 2. 08 g を無色アモルファスとして得た。

2) 4-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ-2-メチルブタン-2-アミン

1) 得られた (3-アジド-3-メチルブトキシ) (tert-ブチル) ジフェニルシラン 2.08 g と 10% パラジウムカーボン 300 mg をメタノール 30 mL に懸濁溶解し、水素雰囲気下、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧留去し、表題化合物 1.93 g を無色アモルファスとして得た。

5 3) 1-[3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1,1-ジメチルプロピル]ビペリジン-4-オン  
 2) 得られた 4-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-メチルブタン-2-アミン 2.23 g のエタノール 15 mL 溶液に、炭酸カリウム 2.3 g の 15 mL 水溶液、1-エチル-1-メチル-4-オキソビペリジニ

10 10 ウムイオダイド (J. Org. Chem., 60巻(14), 4324-30頁、(1995年) に記載の方法に準じて合成した。) 2.30 g を順次加え、10 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラ

15 フィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1] にて分離精製し、表題化合物 1.14 g を無色アモルファスとして得た。

4) 1-[3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1,1-ジメチルプロピル]-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ビペリジン-4-オール

20 2-プロモベンジルアルコール 805 mg のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を -78°C に冷却後、1.54 M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 5.2 mL をゆっくり滴下し、同温度にて 30 分攪拌した。この反応液に 3) 得られた 1-[3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1,1-ジメチルプロピル]ビペリジン-4-オン 1.14 g のテトラヒドロフラン 3 mL 溶液を滴下後、0°C まで昇温し、同温度で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 30/1] にて分離精製し、表題化合物 982 mg を無色アモルファスとして得た。

5) 1-[3-[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1,1-ジメチルプロピル]-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]

4) で得られた1-[3-[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1,1-ジメチルプロピル]-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール980mgのクロロホルム20ml溶液にトリエチルアミン0.77ml、p-トルエンスルホニルクロリド527mg、4-ジメチルアミノピリジン50mgを順次加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=100/1]にて分離精製し、表題化合物820mgを無色アモルファスとして得た。

5) 3-メチル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-オール

6) で得られた1-[3-[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1,1-ジメチルプロピル]-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]810mgのテトラヒドロフラン20ml溶液にテトラブチルアンモニウムフロリド2.36mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=100/1]にて分離精製し、表題化合物391mgを無色アモルファスとして得た。

7) 1-ベンジル-N-(3-メチル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル)-D-プロリンアミド

6) で得られた3-メチル-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-オール200mgのテトラヒドロフラン20ml溶液に、トリフェニルホスфин290mg、40%アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液0.43ml、ジフェニルホスホリルアジド300

*m g* を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン 1.5 ml、水 5 ml の混合溶液に溶解させ、次いでこの溶液にトリフェニルホスフィン 5.00 m 5 g を加え 100 °C にて 14 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1 N - 塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで洗浄した。続いて得られた水層を 1 N - 水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して得られた粗生成物をジメチルホルムアミド 4 ml に溶解させ、この溶液に、冰冷下ヒドロキシベンゾトリア 10 ゾール 9.0 mg、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 11.2 mg、N - ベンジル - D - プロリン 9.0 mg を順次加え、0 °C にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロ 15 ホルム / メタノール = 1.5 / 1] にて分離精製し、表題化合物 2.5 mg を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.55 - 1.99 (9H, m), 2.15 - 2.30 (1H, m), 2.33 - 2.45 (1H, m), 2.46 - 2.60 (2H, m), 2.83 - 2.95 (2H, m), 3.02 - 3.13 (1H, m), 3.15 - 3.45 (3H, m), 3.52 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.85 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.07 (2H, s), 7.01 - 7.07 (1H, m), 7.16 - 7.45 (9H, m)

ESI-MS Found : m/z 462.3 [M+H]<sup>+</sup>

25

### 実施例 131

N - (2 - フェノキシフェニル) - 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルブタンアミドの合成

1) 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イ

## ルブタン酸

4-ブロモブタン酸メチルエステル 191 mg、スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] 200 mg、炭酸カリウム 300 mg のジメチルホルムアミド溶液を 90 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をメタノール 3 mL に溶解し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加えて酸性とした後に、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 340 mg を粗生成物として得た。

## 2) N-(2-フェノキシフェニル)-4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタンアミド

2-アミノベンゾフェノン 90 mg、1) で得られた 4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン酸 100 mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 90 mg、ジメチルアミノピリジン 5 mg のジメチルホルムアミド 3 mL 溶液を、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 20/1] にて分離精製し、表題化合物 170 mg を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.70-1.74 (2H, m), 1.90-2.06 (4H, m), 2.36-2.54 (6H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.10-7.26 (6H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.22 (1H, br s), 8.44 (1H, d, J = 8.2 Hz)

ESI-MS Found : m/z 443.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 132

N - (2 - ベンゾイルフェニル) - 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H),  
4' - ピペリジン] - 1 - イルブタンアミドの合成

2 - フェノキシアニリンの代わりに 2 - ベンゾイルアニリンを用いる以外は実

5 施例 131 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 70 - 1. 80 (2H, m), 1. 96 - 2. 08 (4H, m), 2. 37 - 2. 47 (2H, m), 2. 52 (4H, t, J = 7. 2Hz), 2. 85 - 2. 90 (2H, m), 5. 06 (2H, s), 7. 00 - 7. 03 (1H, m), 7. 11 (1H, t, J = 6. 2Hz), 7. 18 - 7. 30 (4H, m), 7. 46 - 7. 51 (2H, m), 7. 56 - 7. 63 (2H, m), 7. 69 - 7. 72 (2H, m), 8. 69 (1H, d, J = 8. 0Hz)

ESI-MS Found : m/z 455. 2 [M+H]<sup>+</sup>

## 15 実施例 133

1 - [(1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) メチル] - N - [3 - スピロ  
[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル] -  
D - プロリンアミドの合成

20 ベンズアルデヒドの代わりに 1 - メチル - 2 - ピロールカルボキシアルデヒドを用いる他は、実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 69 - 1. 93 (7H, m), 1. 96 - 2. 10 (2H, m), 2. 19 - 2. 30 (1H, m), 2. 40 - 2. 52 (5H, m), 2. 84 - 2. 94 (2H, m), 3. 08 - 3. 22 (3H, m), 3. 36 - 3. 43 (1H, m), 3. 58 (1H, d, J = 13. 9Hz), 3. 65 (3H, s), 3. 75 (1H, d, J = 13. 9Hz), 5. 08 (2H, s), 6. 07 (2H, s), 6. 59 (1H, t, J = 2. 2Hz), 7. 06 - 7. 09 (1H, m), 7. 20 - 7. 29 (3H, m), 7. 41 (1H, brs)

E S I - M S   F o u n d : m/z   4 3 7 . 2 [M+H] +

### 実施例 134

1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - N - [ (1 R S, 2 R S) - 2 -

5 (スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルメチ

ル) シクロペンチル] - D - プロリンアミドの合成

1) シス - 2 - (D - プロリルアミノ) シクロペンタンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩

N - tert - プトキシカルボニル - D - プロリン 300 mg、1 - エチル - 3 -

10 (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩・320 mg 及びヒドロキシベンズトリアゾール 260 mg をクロロホルム 10 ml に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液にシス - 2 - アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル 250 mg のクロロホルム溶液を加え、更に室温で 3 時間攪拌した。

反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩

15 化アンモニウム水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を 4 N - 塩酸 / メタノール 5 ml に溶解し、一晩攪拌した。反溶媒を減圧留去して表題化合物 400 mg を淡黄色個体として得た。

2) シス - 2 - [[1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - D - プロリル] アミノ] シクロペンタンカルボン酸エチルエステル

20 1) 得られたシス - 2 - (D - プロリルアミノ) シクロペンタンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩 400 mg のジメチルホルムアミド溶液 5 ml に、2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒド 110 mg 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 300 mg を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で

25 洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム / メタノール = 20 / 1] で分離精製し、表題化合物 160 mg を無色アモルファスとして得た。

3) 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - N - [シス - 2 - (スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルメチル) シク

## ロペンチル] -D-プロリンアミド

2) 得られたシス-2-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-D-プロリル]アミノ]シクロペンタンカルボン酸エチルエステルのテトラヒドロフラン3ml溶液に、2N-水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液3mlを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に、4N-塩酸3mlを注意深く加えて、10分間室温にて攪拌した後に、反応液を4N-水酸化ナトリウム水溶液を用いて液性をアルカリ性とした。この混合物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をジメチルスルホキシド2mlに溶解し、トリエチルアミン2ml、サルファートリオキシド-ピリジン錯体180mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣及びスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-塩酸塩100mg、炭酸カリウム200mgをジメチルホルムアミド3mlに溶解させ、得られた溶液を90°Cにて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=20/1]にて分離精製し表題化合物25mgを淡黄色固体として得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38-1.49 (2H, m), 1.62-2.13 (11H, m), 2.21-2.55 (6H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.68-3.97 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.97-7.45 (7H, m), 7.77-7.87 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 528.2 [M+H]<sup>+</sup>

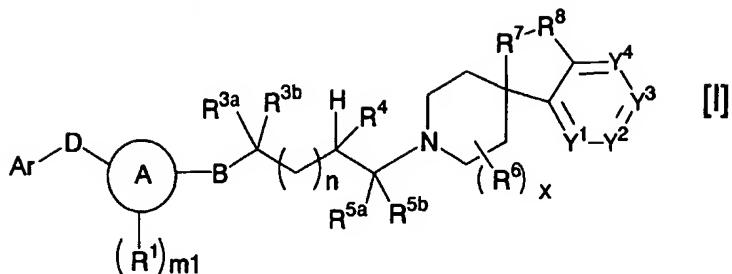
## 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合をきわめて低濃度で拮抗する作用を有し、例えば癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、

慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

# 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 [I]



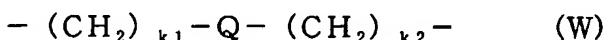
[式中、

5

(以下「A環」という。)は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種若しくは2種以上の複素原子を含有してもよい、3~6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表す。

置換基Bは、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、-CONH-  
10 又は-NHCO-を表す。

置換基Dは、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、単結合、-O-、-S-、-C(O)-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-を表す。m<sub>2</sub>は、1又は2の整数を表す。R<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>は、各々同一又は異なって、水素原子、炭素数1~3のアルキル基又は炭素数1~3  
15 のハロゲン化アルキル基を表し、そしてAr上に置換基がある場合にはR<sup>2a</sup>又  
はR<sup>2b</sup>のいずれか一方とAr上上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)



[式中、Qは、単結合、-O-、-S-又は-NH-を表す。k<sub>1</sub>及びk<sub>2</sub>は、同一又は異なって、0又は1~2の整数を表す。但し、k<sub>1</sub>及びk<sub>2</sub>が同時に0  
20 となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。

R<sup>1</sup>は、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、各々同一又は異なるって、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキ

ルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基又はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、2つのR<sup>1</sup>がいっしょになってオキソ基を形成する。

5 m<sub>1</sub>は、0又は1～4の整数である。

nは、0又は1を表す。

R<sup>3a</sup>及びR<sup>3b</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

10 R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

そしてR<sup>3b</sup>とR<sup>5a</sup>とがいっしょになって-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を形成してもよい。

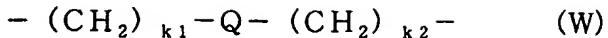
15 R<sup>6</sup>は、各々同一又は異なって、ハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基を表す。

xは、0又は1～8の整数を表す。

R<sup>7</sup>は、-O-若しくは-CH<sub>2</sub>-を表すか、又はR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>とがいっしょになって-CH=CH-を形成する。

20 R<sup>8</sup>は、-O-、-CH<sub>2</sub>-若しくは-C(O)-を表すか、又はR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>とがいっしょになって-CH=CH-を形成する。但し、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>とが同時に-O-となることはない。

25 A<sub>r</sub>は、置換基を有していてもよい単環性若しくは双環性のアリール基又はヘテロアリール基を表し、該置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基からなる群から選択される1種若しくは2種以上であり、そして該置換基は、R<sup>2a</sup>又はR<sup>2b</sup>といっしょになって、一般式(W)



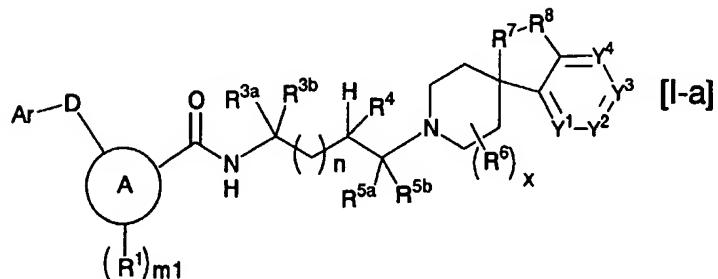
[式中、Qは、単結合、-O-、-S-又は-NH-を表す。k<sub>1</sub>及びk<sub>2</sub>は、同一又は異なって、0又は1~2の整数を表す。但し、k<sub>1</sub>及びk<sub>2</sub>が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。

5 Y<sup>1</sup>は、-CR<sup>9a</sup>-又は-N-を表し、Y<sup>2</sup>は、-CR<sup>9b</sup>-又は-N-を表し、Y<sup>3</sup>は、-CR<sup>9c</sup>-又は-N-を表し、そしてY<sup>4</sup>は、-CR<sup>9d</sup>-又は-N-を表す。R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>及びR<sup>9d</sup>は、各々同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表す。但し、Y<sup>1</sup>~Y<sup>4</sup>のうち同時に2つ以上が-N-となることはない。]で表されるスピロピペリジン誘導体又はその薬

10 学上許容される塩。

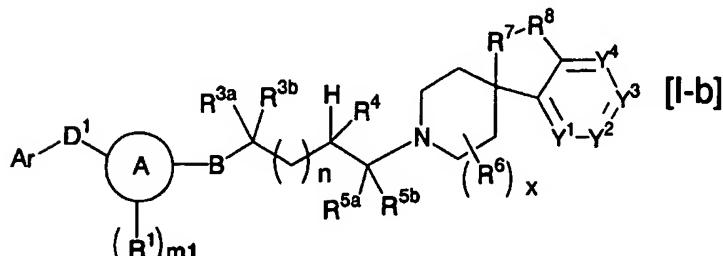
グループα：水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルキルカルボニル基。

### 2. スピロピペリジン誘導体が、一般式 [I-a]



15 [式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。]で表されるものである請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

### 3. スピロピペリジン誘導体が、一般式 [I-b]



[式中、D<sup>1</sup>は、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、-O-、-S-、-C(O)-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-を表す。A環、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、m2、n及びxは、請求項5に記載のものと同じである。]で表されるものである請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

4. 置換基Dが、基-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-

[式中、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及びm2は、請求項1に記載のものと同じである。]である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

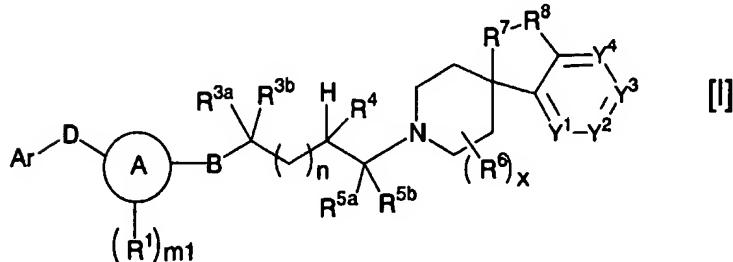
10 5. Arが、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいピロール基、置換基を有していてもよいオキサゾール基及び置換基を有していてもよいイミダゾール基からなる群から選択される基である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

15 6. R<sup>7</sup>が、-O-であり、且つR<sup>8</sup>が、-CH<sub>2</sub>-である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

7. Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及びY<sup>4</sup>が、いずれも-CH-である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

8. 一般式[I]で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有する医薬組成物。

20 9. 一般式[I]

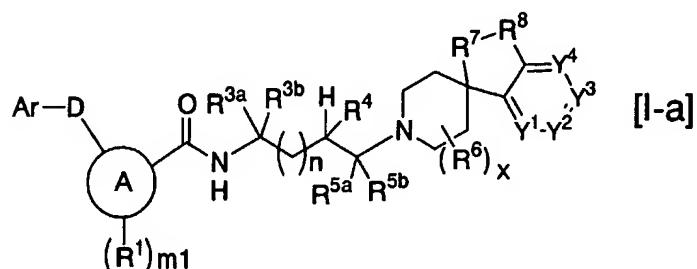


[式中、A環、B、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。]で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするノシ

25 セプチン受容体拮抗薬。

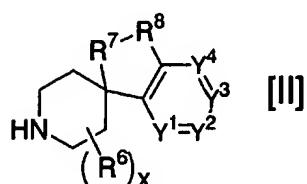
10. 一般式 [I] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とする、鎮痛薬、麻痺性鎮痛薬耐性克服薬、麻痺性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬。

11. 一般式 [I-a]

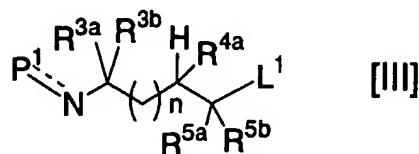


[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、A  
10 r、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。] で表される化合物の製造方法であって、

(1 a) 一般式 [III]

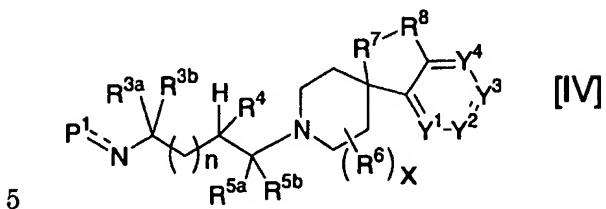


[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びxは、前記に同じである。] で表される化合物と、一般式 [III]



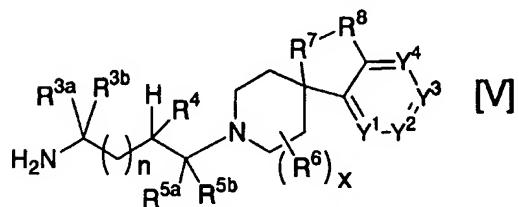
[式中、P<sup>1</sup>は、保護基を表す。L<sup>1</sup>は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基及びp-トルエンスルホニルオキシ基からなる群から選択される脱離基を表すか、又はL<sup>1</sup>とR<sup>4a</sup>とがいっしょになって、エーテル結合（-O-）を形成する。R<sup>4a</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基若しくは炭  
20

素数 1 ~ 3 のハロゲン化アルキル基を表すか、又は R<sup>4a</sup> と L<sup>1</sup> とがいっしょになつてエーテル結合 (—O—) を形成する。R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup> は、前記に同じである。] で表される化合物を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で縮合して一般式 [IV]



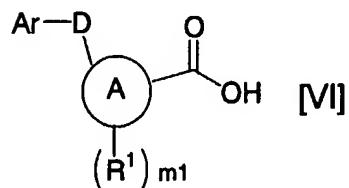
[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、P<sup>1</sup>、n 及び x は、前記に同じである。] で表される化合物を得る工程、

(1 b) 一般式 [IV] で表される化合物の保護基 P<sup>1</sup> を除去し、一般式 [V]



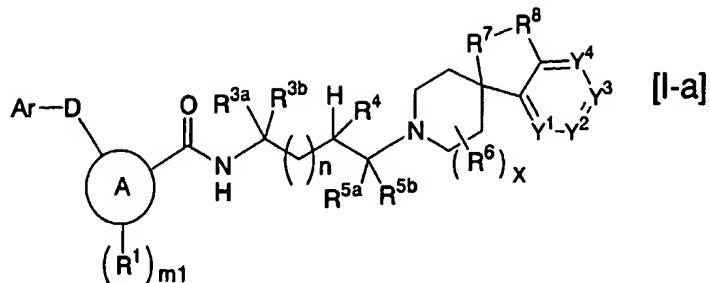
10 [式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、n 及び x は、前記に同じである。] で表される化合物を得る工程、

(1 c) 一般式 [V] で表される化合物と、一般式 [VI]



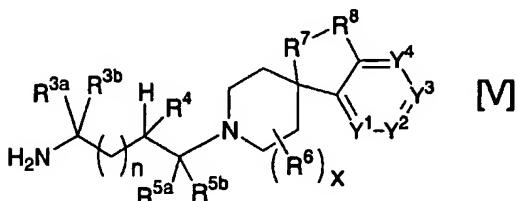
[式中、A 環、Ar、D、R<sup>1</sup> 及び m1 は、前記に同じである。] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法。

12. 一般式 [I-a]

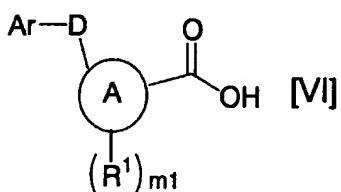


[式中、A環、D、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、A  
 r、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^4$ 、 $m1$ 、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。]で表される化合物の製造方法であって、

### 5 一般式 [V]

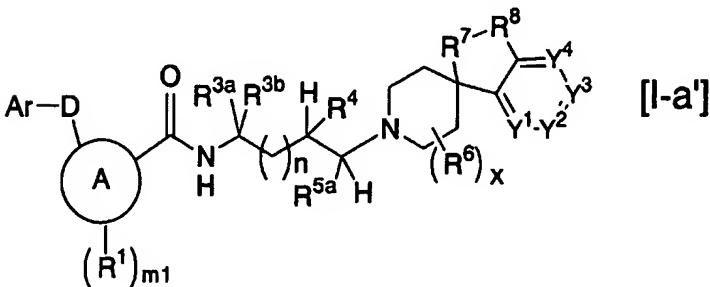


[式中、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^4$ 、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物と一般式[V I]



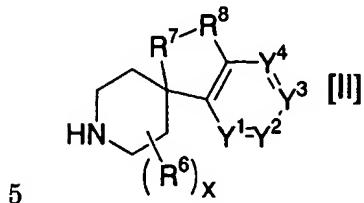
10 [式中、A環、Ar、D、 $\text{R}^1$ 及びm1は、前記に同じである。]で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法。

### 13. 一般式 [I-a']



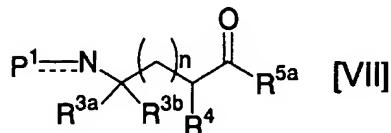
[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。]で表される化合物の製造方法であって、

(2 a) 一般式 [III]

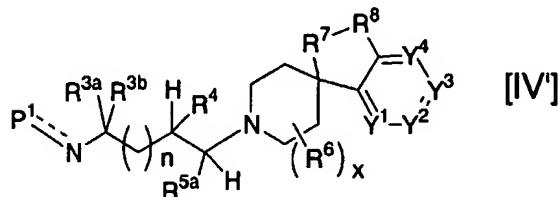


5

[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びxは、前記に同じである。]で表される化合物と一般式 [VII]

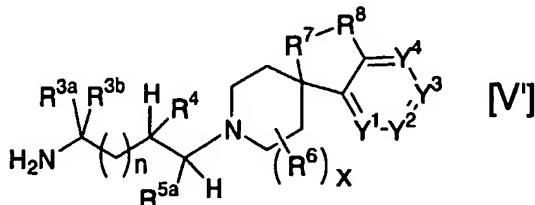


10 [式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>及び、nは、前記に同じである。P<sup>1</sup>は、保護基を表す。]で表される化合物を還元剤の存在下で縮合して一般式 [IV']



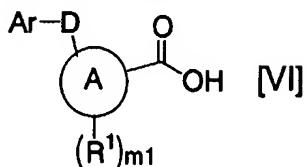
[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、P<sup>1</sup>、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、  
(2 b) 一般式 [IV'] で表される化合物の保護基 P<sup>1</sup>を除去し、一般式

15 [V']



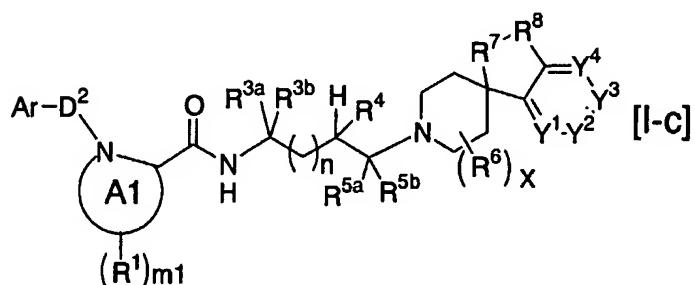
[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、x及びnは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

(2c) 一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [VI]

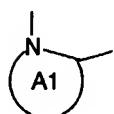


[式中、A環、D、Ar、R<sup>1</sup>及びm<sub>1</sub>は、前記に同じである。] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法。

5 14. 一般式 [I-c]

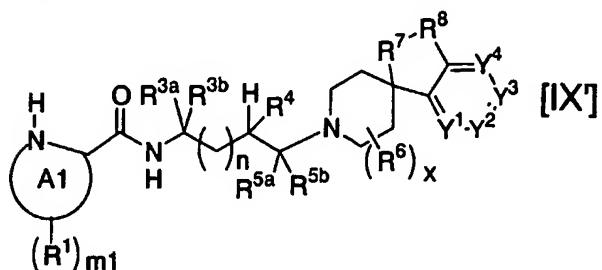


[式中、D<sup>2</sup>は、-CO-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m3</sub>-CH(R<sup>2c</sup>)-を表す。R<sup>2c</sup>は、R<sup>2a</sup>と同義である。m<sub>3</sub>は、0又は1を表す。A1環

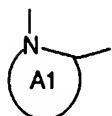


10 は、窒素原子を少なくとも1つ含有している3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表し、-CONH-は、A1環上において置換基D<sup>2</sup>が結合している窒素原子に隣接した炭素原子上に結合している。R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m<sub>1</sub>、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。] で表される化合物の製造方法であって、

15 一般式 [IX']



[式中、A1環



$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。]で表される化合物と、一般式[X]

5         $Ar-Z$         [X]

[式中、Zは、 $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m3}-CO-R^{2c}$ 、又は $-COOH$ 若しくはその反応性誘導体を表す。 $R^{2c}$ は、 $R^{2a}$ と同義である。 $m3$ は、0又は1を表す。 $Ar$ は、前記に同じである。]で表される化合物とを縮合する工程を包含する方法。

3

THIS PAGE BLANK (USPTO)